

Aus der Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
Internistische Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Neutropene Sepsis auf der Intensivstation:
Prognosefaktoren basierend auf einem 2-Phasen-Modell
und anhand mikrobiologischer Aspekte

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Jennings
aus Neubrandenburg

Datum der Promotion: 16.06.2018

Einleitende Anmerkung:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Kruse JM, Jennings T, Rademacher S, Arnold R, Schmitt CA, Jörres A, Enghard P, Oppert M. Neutropenic Sepsis in the ICU: Outcome Predictors in a Two-Phase Model and Microbiology Findings. Critical care research and practice 2016;2016:8137850.

und werden im Verlauf mit ¹ gekennzeichnet.

Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung und Mitarbeit am Studiendesign
- Literaturrecherche und -auswertung
- Datensammlung mit qualitativer und quantitativer Auswertung sowie Analyse
- Erstellung von Tabellen und Grafiken
- inhaltliche Ausarbeitung und Gestaltung
- Mitarbeit am Manuskript

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Abstract	8
1. Einleitung	9
1.1 Aspekte der Sepsis	9
1.2 Die Neutropenie auf der ITS	11
1.3 Übersicht bekannter Prognosefaktoren neutropener Patientengruppen auf der ITS	11
2. Herleitung der Aufgabenstellung	13
3. Patienten und Methoden.....	14
3.1 Identifikation der in Frage kommenden Patienten	14
3.2 Datensammlung mit Einschlusskriterien.....	14
3.3 Weiterführende Erläuterungen zu erhobenen Parametern.....	15
3.4 Statistische Auswertung	16
4. Ergebnisse	17
4.1 Allgemeine Patientencharakteristik.....	17
4.2 Weiterführende Betrachtung der Patientencharakteristik bei Aufnahme.....	19
4.3 Der Krankheitsverlauf von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf ITS	20
4.4 Betrachtung des Krankheitsverlaufs der Gruppen „Initiale Sepsis überwunden“ im Vergleich zu „Initiale Sepsis nicht überwunden und verstorben“	21
4.4.1 Allgemeine Charakteristika der beiden Gruppen bei Aufnahme	21
4.4.2 Der Krankheitsverlauf unter Betrachtung spezifischer Aspekte: CRP, Leukopenie und weitere laborchemische Parameter	22
4.4.3 Die wichtigsten Parameter aller Systeme in einer Übersicht	22
4.4.4 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Lunge	24
4.4.5 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Leber	24
4.4.6 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Niere.....	25
4.4.7 Betrachtung spezifischer Aspekte des Kreislaufsystems.....	25
4.4.8 Betrachtung von Transfusionsparametern.....	25

4.5 Betrachtung des Krankheitsverlaufs der Gruppen „Initiale Sepsis überwunden und überlebt“ im Vergleich zu „Initiale Sepsis überwunden und verstorben“	26
4.5.1 Der Krankheitsverlauf der Patienten, welche die initiale Sepsis überwandten	26
4.5.2 Allgemeine Charakteristika der beiden Gruppen bei Aufnahme	26
4.5.3 Der Krankheitsverlauf unter Betrachtung spezifischer Aspekte: CRP, Leukopenie und weitere laborchemische Parameter	27
4.5.4 Die wichtigsten Parameter aller Systeme in einer Übersicht	28
4.5.5 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Lunge	30
4.5.6 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Leber	30
4.5.7 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Niere.....	30
4.5.8 Betrachtung spezifischer Aspekte des Kreislaufsystems	31
4.5.9 Betrachtung von Transfusionsparametern.....	31
4.6 Aspekte der Mikrobiologie in Hinblick auf die Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie	32
4.6.1 Überblick über die mikrobiologischen Funde.....	32
4.6.2 Die häufigsten Erreger und assoziierte Mortalitäten.....	33
4.6.3 CMV-Diagnostik.....	35
4.6.4 Interessante Aspekte der mikrobiologischen Funde.....	36
5. Diskussion	37
6. Literaturverzeichnis.....	42
Eidesstattliche Versicherung	48
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	49
Lebenslauf	50
Publikationsliste	51
Danksagung.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicans
ALT	Alanin-Aminotransferase
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C reaktives Protein
CVVHF	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
DRG	Diagnosis Related Groups
DSG	Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V.
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamasen
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
HD	Hämodialyse
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
KNS	koagulase negative Staphylokokken
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PS	Performance Status
RIFLE	Akronym für <i>Risk-Injury-Failure-Loss-ESRD</i> (End Stage Renal Disease)
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
Tab.	Tabelle
TPZ	Thromboplastinzeit
SIRS	„systemic inflammatory response syndrome“
VZV	Varizella Zoster Virus
ZVK	zentraler Venenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabellennummer	Titel	Seite
Tab. 1	Übersicht der SIRS-Kriterien und intensivmedizinischer Parameter zur Beurteilung der Krankheitsschwere bei Aufnahme auf die ITS	19
Tab. 2	Übersicht spezifischer Parameter	23
Tab. 3	Übersicht spezifischer Parameter im Vergleich beider Gruppen	29

Abbildungsverzeichnis

Abbildungs- nummer	Titel	Seite
Abb. 1	Die Diagnosekriterien der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks	10
Abb. 2	Darstellung der Gruppeneinteilung	15
Abb. 3	Vergleich der Ursachen der zugrunde liegenden Leukopenie von überlebenden und verstorbenen Patienten auf der Intensivstation	18
Abb. 4	Verstorbene Patienten je Tag auf ITS	20
Abb. 5	Einteilung der Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie nach ihrem Krankheitsverlauf in Gruppen	21
Abb. 6	Beatmung auf ITS	24
Abb. 7	Punktwerte vom APACHE II-Score bei Aufnahme	27
Abb. 8	Übersicht über die allgemeinen mikrobiologischen Befunde	33
Abb. 9	Übersicht der häufigsten 6 Gram-negativen und Gram-positiven Erreger	34
Abb. 10	Übersicht der nachgewiesenen Pilzinfektionen	34
Abb. 11	Übersicht der mit bestimmten Erregern assoziierten Sterblichkeit	35
Abb. 12	CMV-Diagnostik und Mortalität auf ITS	35
Abb. 13	Sterblichkeit in Abhängigkeit des mikrobiologischen Befundes	36

Zusammenfassung

Einleitung: Die Studienlage zur Prognose und zu Prognosefaktoren von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf Intensivstationen ist begrenzt und häufig wird diesen Patienten ein schlechter Outcome vorausgesagt. Ziel dieser Arbeit war (I) die Bestimmung der Mortalität jener Patienten im klinischen Alltag. Zusätzlich sollten Faktoren gefunden werden, welche Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen (II) und Hypothesen kreiert werden, um die Prognose der Patienten zu verbessern (III).

Methodik: Es wurden retrospektiv auf Grundlage der Patientenakte alle Patienten mit einer Neutropenie untersucht, welche sich von 2006 bis 2011 auf der Intensivstation I43 oder I47 des Virchow Klinikums der Charité Berlin in Behandlung befanden.¹ 558 Patienten mit Neutropenie konnten identifiziert werden, von denen 102 Patienten die Einschlusskriterien erfüllten.¹ Anhand des Krankheitsverlaufes wurde ein 2-Phasen-Modell entwickelt. In der ersten Phase wurde unterschieden, ob Patienten die initiale Sepsis überwunden haben oder verstorben sind. In der zweiten Phase bzw. Genesungsphase wurden die Patienten betrachtet, welche die Aufnahmekrise bewältigten und im Verlauf auf der Intensivstation verstorben sind oder ihren Aufenthalt überlebten und auf eine Normalstation verlegt worden sind.

Ergebnisse: Die Gesamtmortalität der Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf ITS betrug 54,9%.¹ Signifikante Parameter bezüglich der Überwindung der primären Sepsis waren die Schwere der Sepsis bei Aufnahme sowie die Anzahl bzw. Schwere der Organversagen.¹ Ein anhaltendes Organversagen sowie anhaltend erhöhte CRP-Werte waren in der Genesungsphase mit einem negativen Outcome der Patienten assoziiert.¹ Weitere Faktoren mit einer Verschlechterung des Outcomes waren: Bluttransfusionen, eine nicht adäquate antibiotische Therapie zu Beginn der Behandlung, eine CMV-Infektion oder wenn eine Infektion mit Pilzen bzw. resistenten Erregern vorlag.¹ Eine signifikant erhöhte Sterblichkeitsrate und deutlich erhöhte systemische Entzündungsparameter konnten bei Infektionen mit koagulase-negativen Staphylokokken und bei Infektionen mit Enterokokken gefunden werden.¹ Ob es sich dabei um ein Epiphänomen handelt oder die Nachweise von Kokken tatsächlich ursächlich verantwortlich sind, kann aus den vorliegenden Daten nicht gesagt werden.

Schlussfolgerung: Die Schwere der initialen Sepsis (erste Phase) und die anhaltenden Dysfunktionen von Organen (zweite Phase) waren mit einer schlechten Outcome-Prognose

assoziiert. In Anbetracht der hohen Rate und der schlechten Prognose von Patienten mit gram-positiven Kokken könnte eine frühzeitige antibiotische Therapie mit Wirksamkeit gegen dieses Erregerspektrum die Prognose von Patienten eventuell verbessern.¹

Abstract

Introduction: Presently there is only limited data on the prognosis and prognostic factors of patients with neutropenic sepsis treated in the ICU. Generally these patients are considered to have a very poor prognosis with regarding survival. The aims of this work were (I) to determine the mortality of these patients, (II) to identify prognostic factors and arguably most importantly (III) to generate hypotheses how to improve the prognosis of these patients.

Methods: All patients with neutropenia admitted between 2006 and 2011 into the ICU I43 or I47 of the “Virchow Klinikum” - one of three clinic locations of the “Charité Berlin” - were analyzed retrospectively.¹ Data were retrieved from the electronic patient records. 558 Patients with neutropenia have been identified and 102 of them fulfilled the inclusion criteria.¹ Based on the course of disease a two-phase model of the ICU stay was developed. The first phase we focused whether the patients survived the initial sepsis. In the second or so called recovery phase we subdivided the patients into the group which after overcoming the initial sepsis survived the stay in the ICU or died in the subsequent course of their stay.

Results: The overall ICU mortality of patients with a neutropenic sepsis was 54,9%.¹ Parameters associated with overcoming the primary sepsis were the severity of the initial sepsis and the severity of organ failures.¹ Associated with a poor outcome in the phase of recovery were the persistent of organ failures and persistent higher CRP-levels.¹ Other factors associated with poor outcome were blood transfusions, an inappropriate initial antibiotic therapy, an infection with CMV or a fungal infection or the detection of multiresistant bacteria.¹ A significantly higher mortality and a higher degree of systemic inflammation were observed in infections with coagulase-negative Staphylococci and in infections with Enterococci.¹

Conclusion: Severity of the sepsis (in the first phase) and persistent organ dysfunction (in the second phase) were associated with unfavorably outcome. Considering the high rate and worse prognosis of gram-positive cocci early treatment with antibiotics with respective effectivity may improve the prognosis.¹

1. Einleitung

1.1 Aspekte der Sepsis

Unter einer Sepsis verstand man lange Zeit die systemische inflammatorische Wirtsreaktion auf eine Infektion.^{2,3} Es liegt kein eigenständiger Parameter vor, der allein zur Diagnose einer Sepsis führen kann.⁴ Die 1992 verabschiedeten Kriterien der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) bildeten lange Zeit die Grundlage für die Definition einer Sepsis.² Diese Kriterien wurden im Jahr 2016 den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst und überarbeitet. Nach dem Konsens von ACCP und SCCM im Jahre 1992 ging man von einer Sepsis aus, wenn von den vier Kriterien des systemischen inflammatorischen Responsesyndrom (abgekürzt SIRS: „systemic inflammatory response syndrome“) mindestens zwei vorlagen und eine klinisch gesicherte oder klinisch wahrscheinliche Infektion zugrunde lag (Abbildung 1).² Eine Sepsis mit Vorliegen mindestens einer akuten Organdysfunktion wurde als schwere Sepsis definiert und unter einem septischen Schock verstand man eine Sepsis mit Kreislaufversagen, welche trotz volumentherapeutischer Maßnahmen anhielt (Abbildung 1).^{2,5} Seit dem Jahr 2016 existieren jedoch neue Kriterien bezüglich der Definition einer Sepsis, welche nun als „Sepsis 3“ bezeichnet werden. Als Sepsis definiert man hiernach eine lebensbedrohliche Organdysfunktion aufgrund einer fehlregulierten Körperreaktion auf eine Infektion.⁶⁻⁹ Ein wichtiges Element zur Beurteilung der Schwere der Sepsis sind jetzt die SOFA-Kriterien, auf die bisher geltenden SIRS-Kriterien wird verzichtet.⁶⁻⁹ Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nehmen beständig zu und zeigen dabei eine anhaltend hohe Mortalität.¹⁰ So lag die Sterblichkeitsrate durch Sepsis in Deutschland im Jahr 2013 bei 24,3 Prozent, was umgerechnet 67.849 Fällen entspricht.¹¹ Die Anzahl der Patientenfälle mit Sepsis in Deutschland stieg von 200.535 im Jahr 2007 auf 279.530 im Jahr 2013 an, bei einem durchschnittlichen Zuwachs von jährlich ca. 5,7 Prozent.¹¹ Dabei stieg der prozentuale Anteil von Patienten mit dem Krankheitsbild einer schweren Sepsis von 27% auf 41%.¹¹ Eine weitere aktuelle Studie aus Deutschland mit Daten von 11.883 Patienten aus 133 Intensivstationen berichtet über einen Patientenanteil von 12,6% (1503 Patienten) mit der Diagnose einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks.¹² Die Sterblichkeit auf ITS betrug in diesem Patientenkollektiv 34,3%.¹² Der septische Schock als schwerwiegende Folge einer Infektion weist allgemein eine Sterblichkeit von 46 bis 61 Prozent auf, wenn man eine gemischte Population von ITS-Patienten betrachtet.^{13,14} In epidemiologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine Sepsis die häufigste Todesursache schwer kranker Patienten auf nicht-kardiologischen Intensivstationen ist.¹⁵⁻¹⁸

I. Nachweis einer Infektion

Sicherung der Infektion über den mikrobiologischen Nachweis oder anhand klinischer Kriterien

II. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

Erfüllung von mindestens zwei der nachfolgenden Kriterien:

- Hypothermie ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) oder Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), bestätigt anhand einer rektalen oder intravasalen oder intravesikalen Messung
 - Tachykardie: Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
 - Tachypnoe (Frequenz $\geq 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3 \text{ kPa}$ bzw. $\leq 33 \text{ mmHg}$)
 - Leukopenie ($\leq 4000/\text{mm}^3$) oder Leukozytose ($\geq 12.000/\text{mm}^3$) oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild
-

III. Akute Organdysfunktion

Erfüllung von mindestens einem der nachfolgenden Kriterien:

- Akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Delirium oder Unruhe.
 - Relative oder absolute Thrombozytopenie: Abfall der Thrombozyten um mehr als 30% innerhalb von 24 h oder Thrombozytenzahl $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Dabei muss eine Thrombozytopenie durch akute Blutung oder immunologische Ursachen ausgeschlossen sein.
 - Arterielle Hypoxämie: $\text{PaO}_2 \leq 10 \text{ kPa}$ ($\leq 75 \text{ mmHg}$) bei Raumluft oder ein $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von $\leq 33 \text{ kPa}$ ($\leq 250 \text{ mmHg}$) unter Sauerstoffgabe. Als Ursache der Hypoxämie muss eine manifeste Herz- oder Lungenerkrankung ausgeschlossen sein.
 - Renale Dysfunktion: Diurese $\leq 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2 -fache über dem lokal üblichen Referenzbereich.
 - Metabolische Azidose: ein „Base excess“ (BE) $\leq -5 \text{ mmol/l}$ oder eine Laktatkonzentration $> 1,5$ -fache oberhalb des lokal üblichen Referenzbereiches.
-

Diagnose Sepsis: Erfüllung von Kriterien aus I und II

Diagnose schwere Sepsis: Erfüllung von Kriterien aus I, II und III

Diagnose septischer Schock: Erfüllung von Kriterien aus I und II sowie für mindestens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck von $\leq 90 \text{ mmHg}$ bzw. ein mittlerer arterieller Blutdruck von $\leq 65 \text{ mmHg}$ oder ein notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ oder den arteriellen Mitteldruck $\geq 65 \text{ mmHg}$ halten zu können.

Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären.

Abb. 1: Die Diagnosekriterien der Sepsis, der schweren Sepsis und des septischen Schocks*

* Modifiziert nach ¹⁹, entsprechend den bis Anfang 2016 gültigen Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz.² Zum Erhebungszeitpunkt der Daten war noch keine Anwendung der aktuell geltenden Sepsis 3-Definition⁶⁻⁹ möglich.

1.2 Die Neutropenie auf der ITS

Die Gründe für die Aufnahme auf eine Intensivstation sind vielfältig. Besonders für Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung ist ein ITS-Aufenthalt nicht ungewöhnlich. Es existieren Multi-Center-Studien die zeigen, dass bis zu 21 % der Aufnahmen auf die Intensivstation Patienten mit einem Tumorleiden betreffen.²⁰⁻²² Neutropenie wiederum ist weit verbreitet unter Patienten mit einer Tumorerkrankung und prädisponiert die betroffenen Patienten für schwere Infektionen und Tod.²³ Bei Patienten mit einer hämatologischen Erkrankung oder einem soliden Tumor und einer Leukopenie nach Chemotherapie ist eine Infektion eine häufige Art der Komplikation und lässt sich schätzungsweise bei 24 % der Patienten nachweisen.²⁴ Als Neutropenie wird eine absolute Anzahl der weißen Blutzellen $<1000/\text{mm}^3$ und/oder die Anzahl der Neutrophilen $<500/\text{mm}^3$ angesehen.²⁵ Die Kombination aus Neutropenie bei Tumorpatienten und die Aufnahme auf eine Intensivstation wurden lange Zeit als besondere Bedrohung für die betroffenen Patienten gesehen.^{25,26} Es existieren Studien, in welchen die Neutropenie als ein signifikant prädiktiver Faktor für eine erhöhte Sterblichkeit identifiziert wurde.²⁷⁻²⁹ Es konnte jedoch in neueren Studien gezeigt werden, dass Fortschritte in der Onkologie bzw. in der intensivmedizinischen Behandlung die Prognose der Patienten verbessert, welche onkologisch bedingt auf eine ITS aufgenommen werden mussten.³⁰⁻³³ Im Rahmen von Untersuchungen fiel auch auf, dass klassische Outcome - Faktoren wie die Anwesenheit einer Neutropenie bei Aufnahme auf die Intensivstation möglicherweise ihren prognostisch negativen Einfluss verloren haben.^{20,31,34} So konnte in neueren Studien eine Krankenhaus-Überlebensrate von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf der ITS von ca. 50 - 60% festgestellt werden.^{27,35,36} Ebenso deuten weitere Daten darauf hin, dass sich die Langzeitprognose von Krebspatienten, welche auf der Intensivstation behandelt wurden, nicht von denen ohne intensivmedizinische Therapie unterscheiden.^{37,38} Im Bewusstsein der aktuellen Datenlage werden neutropene Tumorpatienten heute routinemäßig im klinischen Alltag auf einer Intensivstation behandelt, sofern sie es, z.B. im Rahmen einer neutropenen Sepsis, benötigen.

1.3 Übersicht bekannter Prognosefaktoren neutropener Patientengruppen auf der ITS

Im Rahmen von Studienuntersuchungen unterschiedlicher Patientengruppen mit einer Neutropenie konnten bereits Faktoren identifiziert werden, die unter Beachtung der Neutropenie

eine Rolle für den Outcome der Patienten spielen. So fand beispielsweise die Arbeitsgruppe von Regazzoni et al. in einer Analyse von Krebspatienten mit septischem Schock heraus, dass der APACHE II-Score bei Aufnahme, die Anzahl von Organversagen bei Aufnahme bzw. während des Aufenthaltes auf der ITS, Leber- und Atemfunktionsstörungen sowie der Bedarf einer künstlichen Beatmung prädiktive Faktoren der Sterblichkeit in einer univariaten Datenanalyse waren.³⁹ In einer Arbeit von V.C. Souza-Dantas et al. konnten ebenfalls verschiedene Faktoren gefunden werden, welche unter dem Aspekt der Neutropenie mit der Sterblichkeit kritisch kranker Krebspatienten im Krankenhaus korrelieren.⁴⁰ Hierbei handelt es sich, unter Beachtung der Aufnahmeart sowie der Krankenhausaufenthaltsdauer vor ITS-Aufnahme, um den Schweregrad der akuten Krankheit, die Schwere bzw. Ausprägung eines Organversagens, die Diagnose schwere Sepsis bzw. septischer Schock an sich sowie um einen kompromittierten Patientenstatus (PS; nach Eastern Cooperative Oncology Group scale⁴¹).⁴⁰

2. Herleitung der Aufgabenstellung

Insgesamt ist die aktuelle Studienlage zur Prognose bzw. zu Prognosefaktoren von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf der Intensivstation begrenzt. Es fehlt insbesondere an ausreichend Studien, welche das Ziel verfolgen, die Prognose dieser Patientengruppe zu verbessern. Ebenfalls ist noch ungenügend erforscht, welchen Einfluss mögliche Erreger auf den Krankheitsverlauf der Patienten nehmen könnten. Es ist bisher auch nicht bekannt welchen Krankheitsverlauf Patienten haben, die zwar die initiale Sepsis überwinden, jedoch im Anschluss weiterhin intensivmedizinisch versorgt werden müssen.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es deswegen sein Aspekte zu identifizieren, welche den Krankheitsverlauf von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf einer Intensivstation beeinflussen können. Es soll insbesondere auch untersucht werden, welchen Krankheitsverlauf Patienten nehmen, die die initiale Sepsis überwinden, jedoch weiterhin intensivmedizinische Therapie benötigen. Zusätzlich soll die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf der Intensivstation an sich und in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf bestimmt werden. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Untersuchung gefundener Krankheitserreger und ihrer möglichen Bedeutung für das Outcome dieser Patienten.

Zusammenfassend soll mit der vorliegenden Promotion eine Übersichtsarbeit entstehen, die sich mit neutropenen, septischen Patienten auf einer Intensivstation aus einer möglichst umfangreichen Perspektive anhand von klinischen Parametern auseinander setzt. Es sollen potentielle Prognosefaktoren zur besseren Einschätzung der Patientensituation für den behandelnden Arzt identifiziert werden und wie sich diese auf den Patientenoutcome auswirken können. Die ganzheitliche Betrachtung des Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf der Intensivstation steht stets im Vordergrund dieser Arbeit. Um zur weiteren Verbesserung der Prognose dieser Patientengruppe beizutragen, sollen zusätzlich weiterführende Hypothesen entwickelt werden, welche in künftigen Studien untersucht werden können.

3. Patienten und Methoden

3.1 Identifikation der in Frage kommenden Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die Daten von neutropenen Patienten untersucht, welche sich im Zeitraum von 2006 bis 2011 auf der Intensivstation I43 oder I47 des Virchow Klinikums der Charité Berlin, eine Universitätsklinik der Maximalversorgung, in Behandlung befanden. Zur Identifikation der in Frage kommenden Patienten wurden sämtliche DRG-Verschlüsselungen zum Thema Neutropenie genutzt. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité- Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Sie entspricht der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association, WMA), in der Fassung aus dem Jahr 2008.

3.2 Datensammlung mit Einschlusskriterien

Nach Identifikation der Patienten erfolgte die weitere Datenerhebung mit Hilfe der elektronischen Patientenakte, welche seit dem Jahr 2006 an der Charité Berlin eingeführt ist. Es wurden primär die initialen Laborwerte überprüft. Für die eingeschlossenen Patienten war die Neutropenie definiert als eine Neutrophilenanzahl $< 500/\text{mm}^3$ oder eine Anzahl von Leukozyten $< 1000/\text{mm}^3$ in den ersten 96 Stunden nach Aufnahme auf die ITS. Die Neutropenie musste in zwei voneinander unabhängigen Blutentnahmen bestätigt werden. Die Mindestbehandlungsdauer eines Patienten auf der Intensivstation betrug 24 Stunden. Im nächsten Schritt wurde überprüft, ob die in die Studie aufgenommenen Patienten die Einschlusskriterien einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks erfüllten. Insofern entspricht in der nachfolgenden Arbeit die Sepsis immer einer schweren Sepsis bzw. einem septischen Schock. Die dem Einschluss zugrunde gelegten Kriterien wurden entsprechend des Kriterienkatalogs der „Surviving Sepsis Campaign Guidelines“ definiert, welche bis Anfang 2016 gültig waren.⁴² Es erfolgte eine primäre Einteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten in zwei Gruppen. Die erste Gruppe beinhaltet alle Patienten, welche die initiale Sepsis überwunden hatten. Die zweite Gruppe umfasst sämtliche Patienten, welche die initiale Sepsis nicht überwunden hatten und an ihr verstorben sind. Für die vorliegende Studie galt die initiale Sepsis eines Patienten als überwunden, wenn dieser klinische Stabilitätskriterien erreicht hatte. Dafür musste der Patient frei von Vasopressoren oder extubiert sein bzw. es war lediglich eine nicht invasive Beatmung

für weniger als 3 Stunden innerhalb von 24 Stunden erforderlich. Die initiale Sepsis galt ebenfalls als überwunden, wenn die Laborwerte vom C-reaktiven Protein oder vom Procalcitonin für mindestens 48 Stunden nur noch 50 % des maximalen Ausgangswertes betrug bzw. wenn die SIRS-Kriterien für mindestens 24 Stunden nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Im Anschluss erfolgte eine weiterführende Betrachtung der Patienten aus der ersten Gruppe „Initiale Sepsis überwunden“. Diese Gruppe wurde hierfür in die Gruppen „Initiale Sepsis überwunden und überlebt“ sowie „Initiale Sepsis überwunden und verstorben“ aufgeteilt und jeweils gruppenspezifisch ausgewertet. Eine Darstellung zur Übersicht über die Untersuchungsgruppen ist die Abbildung 2.

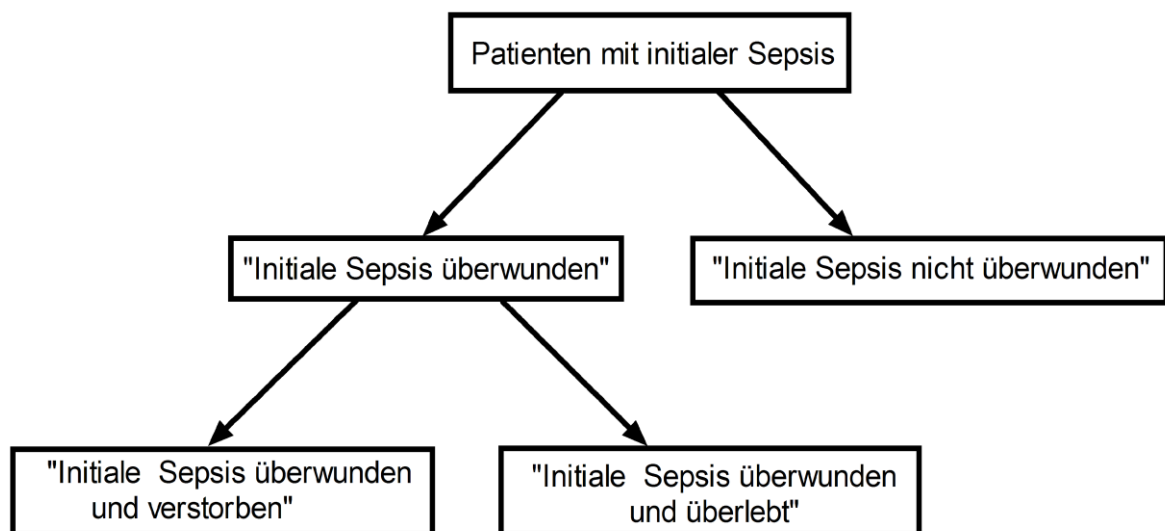


Abb. 2: Darstellung der Gruppeneinteilung. Anhand des Krankheitsverlaufes auf der Intensivstation erfolgte die Einteilung und Auswertung der Patienten in einem 2-Phasen-Modell.

3.3 Weiterführende Erläuterungen zu erhobenen Parametern

Nach Einschluss der Patienten in die Studie wurden die zu untersuchenden, vorher definierten Parameter mit Hilfe der elektronischen Patientenakte erhoben. Es wurden die Parameter Herzfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur bei Aufnahme erfasst, um das initiale septische Bild der Patienten wiedergeben zu können. Zusätzlich wurden der SOFA-Score und

der APACHE II-Score bei Aufnahme dokumentiert, um einen zusammenfassenden Überblick der Organfunktionen zu haben. Weiterführend wurden Parameter aus den Themenbereichen Lungenfunktion/Beatmung, Leber, Niere, Kreislauffunktion, Vigilanz sowie transfusionsmedizinische Aspekte erhoben. Das Vorliegen eines Organversagens der Lunge war definiert als Intubation auf ITS, Tracheotomie oder eine Beatmungsdauer von mindestens 3 Stunden am Tag. Bilirubin-Werte $> 2\text{mg/dl}$ oder eine Prothrombinzeit $< 50\%$ bzw. eine International Normalized Ratio (INR) > 2 wurden als Leberversagen gewertet. Ein Nierenversagen lag bei einem RIFLE-Score ab „Failure“ oder bei einem extrakorporalem Nierenersatzverfahren vor. Für die vorliegende Studie wurde ein Kreislaufversagen definiert als ein durch den behandelnden Intensivmediziner dokumentierter Katecholaminbedarf. Ebenfalls erfolgte die weiterführende Erfassung verschiedenster laborchemischer Parameter. Eine Thrombopenie wurde beispielsweise definiert als Anzahl der Thrombozyten < 50 pro Nanoliter. Zusätzlich wurden die mikrobiologischen Befunde ausgewertet. Ein Infektionsfokus wurde anhand der endgültigen mikrobiologischen Laborbefunde bzw. durch die notierten klinischen Angaben des zuständigen Arztes identifiziert. Koagulase-negative Staphylokokken und Enterokokken wurden nur als Erreger einer Sepsis gewertet, wenn sie in mehr als einer Blutkultur nachgewiesen werden konnten. Das Vorliegen einer Pilzinfektion wurde nach den gültigen EORTC-Richtlinien⁴³ klassifiziert. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der virologischen Befunde unter dem Aspekt einer stattgefundenen CMV-Diagnostik bzw. einer möglicherweise aktiven CMV-Infektion. Die Beurteilung einer erregerspezifischen Antibiose erfolgte anhand nationaler und internationaler Empfehlungen, z.B. nach der „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA).

3.4 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Studie werden im Wesentlichen als arithmetisches Mittel mit zugehöriger Standardabweichung (25^{te}-75^{te} Perzentile) oder in einzelnen Fällen als Median bzw. Zentralwert angegeben. Kategoriale Variablen wurden mit Hilfe des „Chi-Quadrat-Test“ oder dem „Exakten Test nach Fisher“ ausgewertet. Die Betrachtung der kontinuierlichen Variablen erfolgte unter Nutzung des „Mann-Whitney U-Test“. Mit Hilfe der binär logistischen Regression erfolgte die Berechnung der Odds-Ratio. Sämtliche Ergebnisse gelten als statistisch signifikant, wenn $p \leq 0,05$ beträgt. Zur statistischen Berechnung wurde SPSS (Version 19, IBM) genutzt. Die graphischen Abbildungen wurden mit GraphPad Prism 5.0 erstellt (GraphPad Software, Inc.; Kalifornien, USA).

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Patientencharakteristik

Für die vorliegende retrospektive Arbeit konnten aus einem Patientenpool von 12.352 ITS-Patienten insgesamt 558 neutropene Patienten identifiziert werden, welche sich im Zeitraum von 2006 - 2011 auf der Intensivstation I43 oder I47 des Virchow Klinikums der Charité Universitätsmedizin Berlin befanden.¹ Hiervon erfüllten letztlich 102 Patienten die Einschlusskriterien und wiesen die Konstellation einer schweren Sepsis mit Neutropenie auf.¹

Von allen in die Studie aufgenommenen Patienten waren 66,7% Männer (n = 68) und 33,3% Frauen (n = 34). Das durchschnittliche Alter lag im Mittelwert bei $54,9 \pm 13,4$ Jahren und reichte vom 19. Lebensjahr bis zum 86. Lebensjahr.

Die mittlere Aufenthaltsdauer von allen Patienten auf der Intensivstation lag bei 13,7 Tagen. Die Aufenthaltsdauer der 102 einbezogenen Patienten betrug im Minimum 24 Stunden, die maximale Liegedauer auf ITS 83 Tage.

Die initiale Sepsis, welche zur Aufnahme auf die Intensivstation führte, wurde im Mittel am 4,5 Tag überwunden, bei einer Spanne vom 1. bis zum 18.Tag.

Patienten, welche die ITS nicht überlebten, verstarben durchschnittlich am 14. intensivtherapeutischen Tag. Die Spanne des Versterbens reicht dabei vom 1. bis zum 83. Tag der intensivmedizinischen Behandlung.

Als Ursache der Leukopenie der Patienten konnten sechs Faktoren identifiziert werden. Am häufigsten lag ihr eine Chemotherapie zu Grunde (n = 79).¹ Die zweithäufigste Ursache war eine hämatologische Grunderkrankung in der Anamnese (n = 12).¹ Seltener Gründe waren allogene (n = 4) oder autologe Stammzelltransplantationen (n = 2) sowie Infektionen (n = 4).¹ In einem Fall ist von einer Medikamentennebenwirkung auszugehen, welche nicht durch Chemotherapeutika bedingt war.¹ Während des Aufenthaltes auf der ITS verstarben insgesamt 54,9% aller Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie, hierunter sind sämtliche Patienten mit einer Stammzelltransplantation (n = 6).¹ Die Abbildung 3 ist eine zusammenfassende Darstellung in Form einer Gegenüberstellung der Ursachen der Leukopenie jeweils für die Gruppe der Patienten, welche die ITS überlebte bzw. für die Gruppe der Patienten, welche auf der ITS verstarb.

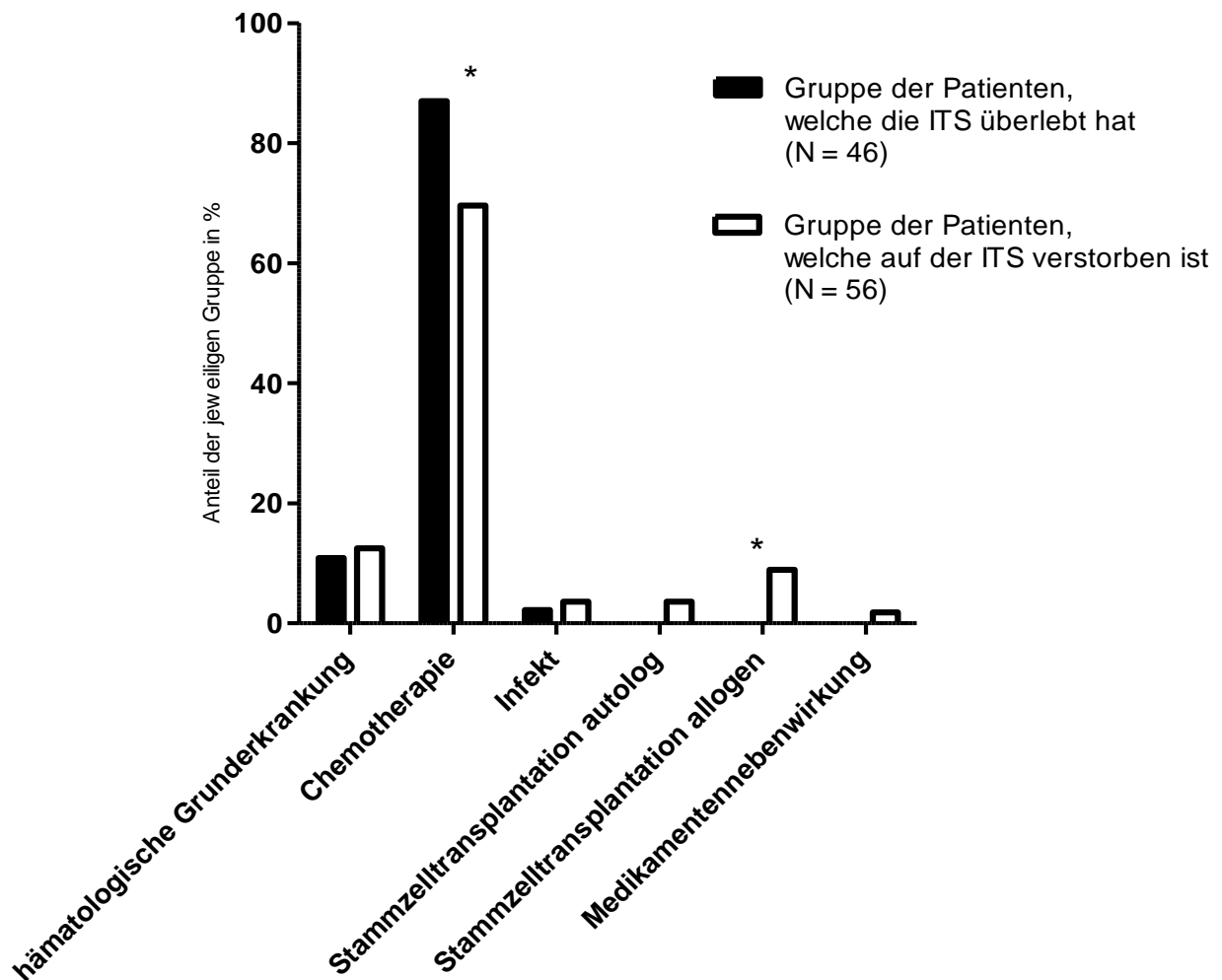


Abb. 3: Vergleich der Ursachen der zugrunde liegenden Leukopenie von überlebenden und verstorbenen Patienten auf der Intensivstation, übersetzt und modifiziert aus¹.

Patienten, welche mit einer schweren Sepsis und Neutropenie auf der ITS verstorben sind, hatten gegenüber den überlebenden Patienten signifikant seltener eine Chemotherapie als Ursache der Leukopenie. Somit haben Patienten mit einer Leukopenie nach Chemotherapie eine signifikant bessere Prognose ihre Sepsis zu überleben. Es verstarben zusätzlich alle Patienten auf der Intensivstation, wenn die Leukopenie nach einer Stammzelltransplantation auftrat.

* = Signifikanz < 0,05 nach Chi-Quadrat-Test

4.2 Weiterführende Betrachtung der Patientencharakteristik bei Aufnahme

Die Einschätzung der septischen Situation der Patienten bei Aufnahme erfolgte anhand der bis Anfang 2016 gültigen Parameter der SIRS Kriterien (Tabelle 1). Auf die Darstellung der Leukopenie als ein weiteres klinisches Bild der Sepsis wurde verzichtet, da sie bereits zu den Einschlusskriterien gehört. Zur Beurteilung der Erkrankungsschwere der Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation wurden der APACHE II sowie der SOFA-Score genutzt (Tabelle 1). Der Glasgow Coma Score (GCS), obschon Teil des SOFA-Scores, wird zur besseren Übersichtlichkeit in der Tabelle separat ausgewiesen. Als zusätzlicher Beurteilungsfaktor wurde der erste erhobene Laktat-Wert in die Betrachtung mit einbezogen. Das Laktat war mit 28,2 mg/dl im Mittelwert um 10 mg/dl gegenüber dem maximalen Referenzwert von 18 mg/dl erhöht.

Tab. 1: Übersicht der SIRS-Kriterien und intensivmedizinischer Parameter zur Beurteilung der Krankheitsschwere bei Aufnahme auf die ITS.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert
Körpertemperatur bei Aufnahme (°C)	102	35,5	40,5	38,1
Herzfrequenz bei Aufnahme (Schläge je Minute)	102	80	180	123,9
Atemfrequenz bei Aufnahme (Atemzüge je Minute)	102	10	44	27,4
GCS bei Aufnahme (Punkte)	102	3	15	12,86
APACHE II bei Aufnahme (Punkte)	101	3	49	25,16
SOFA-Score bei Aufnahme (Punkte)	101	0	19	8,40
Erstes Laktat (mg/dl)	102	3,00	137,00	28,20

4.3 Der Krankheitsverlauf von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf ITS

35,7% der Patienten (n = 20), die insgesamt den Aufenthalt auf der ITS nicht überlebten (n = 56), starben innerhalb der ersten fünf Tage und somit zeitnah zu ihrer Aufnahme. Ab dem sechsten intensivmedizinischen Tag ließ sich eine abnehmende Zahl an Todesfällen je ITS-Tag und eine somit zunehmend verlängerte Überlebenszeit der Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie nachweisen. Die Verteilung der Sterblichkeit zeigt die nachfolgende Abbildung 4.

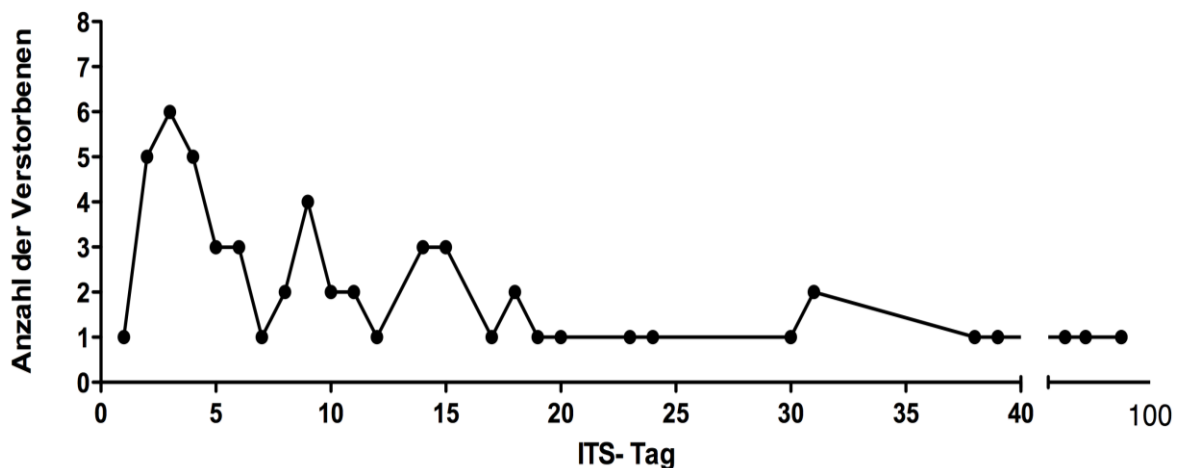


Abb. 4: Verstorbene Patienten je Tag auf ITS, übersetzt aus¹.

Innerhalb der ersten 5 Tage verstarben 20 der insgesamt 56 verstorbenen Patienten und somit zeitnah zu ihrer Aufnahme auf die ITS.

Von den insgesamt 102 Patienten verstarben bereits 39 Patienten an der initialen Sepsis.¹ 63 Patienten schafften es, die initiale Sepsis zu überwinden.¹ Aus dieser Gruppe verstarben jedoch im weiteren Krankheitsverlauf noch 17 Patienten auf der Intensivstation.¹ Insgesamt überlebten somit 54,9 % aller Patienten (n = 56) ihren ITS Aufenthalt nicht.¹ 45,1% (n = 46) der ursprünglich schwer septischen Patienten mit Neutropenie konnten die Intensivstation jedoch wieder verlassen.¹ Der Krankheitsverlauf der Patienten lässt sich somit zusammenfassend in zwei Phasen unterteilen. Die erste Phase ist dabei als die Bewältigung der initialen Sepsis zu werten. In der zweiten Phase steht der Erholungs- und Stabilisierungsprozess der Patienten auf der Intensivstation im Vordergrund. Ein zusammenfassender Überblick des vollständigen Krankheitsverlaufs der eingeschlossenen Studienpatienten ist die Abbildung 5.

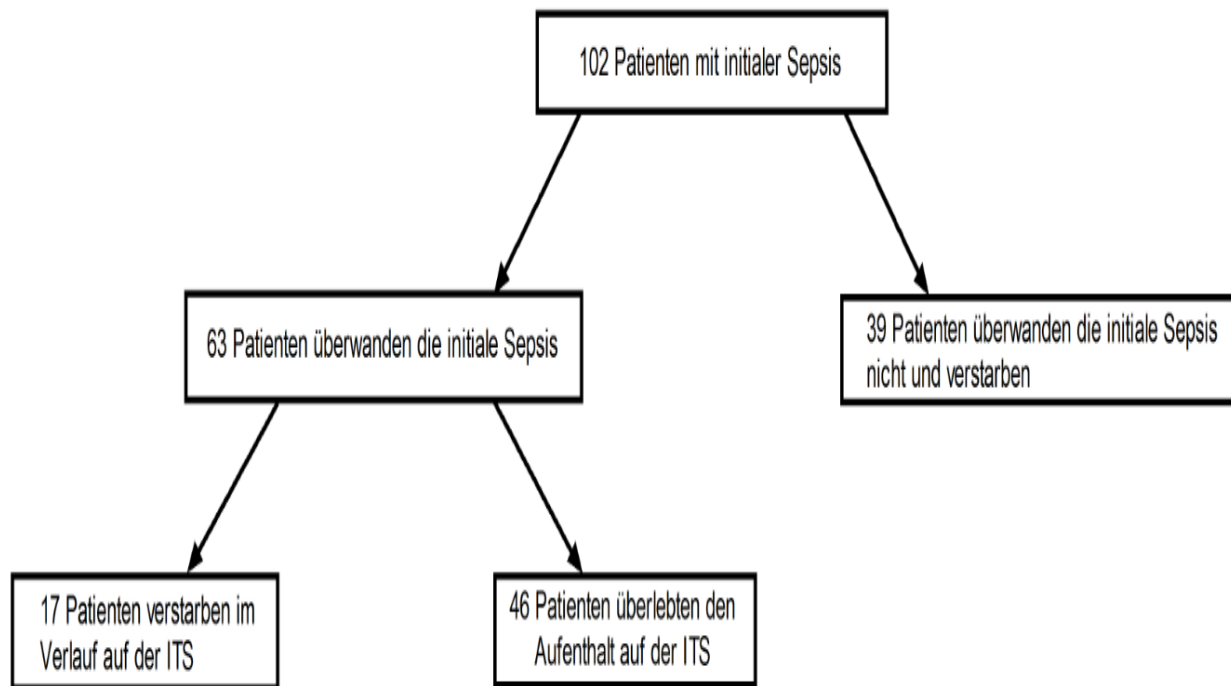


Abb. 5: Einteilung der Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie nach ihrem Krankheitsverlauf in Gruppen, übersetzt und modifiziert aus¹. Von 102 in die Studie eingeschlossenen Patienten verstarben 56, davon bereits 39 an der initialen Sepsis.

4.4 Betrachtung des Krankheitsverlaufs der Gruppen „Initiale Sepsis überwunden“ im Vergleich zu „Initiale Sepsis nicht überwunden und verstorben“

4.4.1 Allgemeine Charakteristika der beiden Gruppen bei Aufnahme

Die Betrachtung erfolgt anhand einer Aufteilung aller Patienten in zwei Gruppen. Für die Einteilung wird zugrunde gelegt, ob ein Patient seine initiale Sepsis überlebt hat ($n = 63$) oder an ihr verstorben ist ($n = 39$). Die Gruppe der Patienten, welche die initiale Sepsis überlebt hat, wird im Verlauf der weiteren Arbeit auch als Gruppe A bezeichnet. Die Gruppe, in der die Patienten verstorben sind, wird als Gruppe B bezeichnet. Primär lässt sich feststellen, dass es keine signifikanten Unterschiede bei der Geschlechterverteilung ($p = 0,666$) und dem Alter ($p = 0,613$) der jeweiligen Gruppe gibt. Bei der Auswertung vom APACHE II-Score bei Aufnahme mit $22,8 \pm 8,4$ Punkten vs. $28,9 \pm 11,2$ Punkten ($p = 0,003$) und einem SOFA-Score bei Aufnahme von $7,3 \pm 4,8$ Punkten gegenüber $10,1 \pm 5,4$ Punkten ($p = 0,011$) lässt sich signifikant

nachweisen, dass Patienten der Gruppe A bei Aufnahme weniger schwer erkrankt waren. Dies kann auch anhand der Atemfrequenz belegt werden, sie betrug $26,1 \pm 7,6$ vs. $29,5 \pm 8,0$ Atemzüge pro Minute; $p = 0,032$. Im Vergleich der Gruppe A mit der Gruppe B zeigt sich, dass es bezüglich der GCS als Bewertungssystem der Vigilanz keine wesentliche Unterschiede bei der Aufnahme gibt ($12,7 \pm 3,9$ vs. $13,1 \pm 3,3$ Punkte; $p = 0,876$).

4.4.2 Der Krankheitsverlauf unter Betrachtung spezifischer Aspekte: CRP, Leukopenie und weitere laborchemische Parameter

Das niedrigste CRP in beiden Gruppen war signifikant unterschiedlich: Gruppe A mit $10,2 \pm 8,7$ mg/dl vs. Gruppe B mit $19,1 \pm 10,8$ mg/dl; $p < 0,001$. Für das höchste CRP in den ersten 10 Tagen ließ sich mit $30,6 \pm 9,9$ mg/dl vs. $34,8 \pm 16,8$ mg/dl jedoch kein signifikanter Unterschied ($p = 0,214$) finden. Es liegt aber ein mit $p = 0,012$ signifikanter Unterschied vor, wenn die Dauer der Leukopenie vor ITS-Aufnahme betrachtet wird. Diese betrug in Gruppe B mit $17,8 \pm 18,5$ Tagen über eine Woche länger als in Gruppe A mit $10,8 \pm 16,3$ Tagen. Bei 36,5% der Patienten ($n = 23$) aus Gruppe A konnte eine anhaltende Leukopenie gefunden werden. In Gruppe B hingegen lag bei 82,1% ($n = 32$) eine persistierende Leukopenie vor, $p < 0,001$. Das maximale Laktat während des Gesamtaufenthaltes auf ITS betrug in Gruppe B durchschnittlich $122,2 \pm 65,9$ mg/dl vs. $52,3 \pm 51,7$ mg/dl und war somit signifikant ($p < 0,001$) höher als in Gruppe A.

4.4.3 Die wichtigsten Parameter aller Systeme in einer Übersicht

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die relevanten Parameter zu den Organsystemen Lunge, Leber, Niere sowie Kreislauf und die transfusionsmedizinischen Aspekte zusammengefasst worden. Die primäre Gegenüberstellung verdeutlicht Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede beider Gruppen. Die Betrachtung einzelner Parameter erfolgt im Anschluss unter Punkt 4.4.4 bis 4.4.8.

Tab. 2: Übersicht spezifischer Parameter, teils veröffentlicht in ¹.

Parameter	„Initiale Sepsis überwunden“ (n= 63)	„Initiale Sepsis nicht überwunden und verstorben“ (n= 39)	Signifikanz ¹	ODDS- Ratio ^{2#}
Intubation auf ITS	55,6% (n= 35)	89,7% (n= 35)	,000	7,000*
Katecholamine bei Aufnahme auf ITS 1)	63,5% (n= 40)	61,5% (n= 24)	,843	,920
Noradrenalin maximal in mg/h	2,93 ± 3,15 (n= 45)	5,69 ± 3,66 (n= 36)	,000	1,280**
Volumengabe erste 24h auf ITS in ml	6710,8 ± 2526,9 (n= 63)	8960,4 ± 4790,8 (n= 39)	,020	1,000**
MAD erste 24h auf ITS in mmHg	56,14 ± 14,37 (n= 47)	55,06 ± 11,73 (n= 31)	,617	,994
Leberversagen bei Aufnahme 2)	42,9% (n= 27)	66,7% (n= 26)	,019	2,667*
Bilirubin minmal in mg/dl	1,40 ± 1,67 (n= 63)	2,41 ± 2,80 (n= 39)	,023	1,249*
INR maximal	1,98 ± 0,76 (n= 63)	2,64 ± 1,51 (n= 39)	,005	1,785*
Nierenversagen 3)	52,4% (n= 33)	79,5% (n= 31)	,006	3,523**
Extracorporaler Nierenersatz	33,3 % (n= 21)	71,8% (n= 28)	,000	5,091***
CVVHF auf ITS	9,5% (n= 6)	53,8% (n= 21)	,000	11,083***
HD auf ITS	31,7% (n= 20)	53,8% (n= 21)	,027	2,508*
Erythrozytenkonzentrate pro ITS-Tag	0,60 ± 1,08 (n= 63)	1,07 ± 0,85 (n= 39)	,000	1,752*
Thrombozytenkonzentrate pro ITS-Tag	0,58 ± 0,62 (n= 63)	0,95 ± 0,60 (n= 39)	,000	2,773**
Thrombopenie pro ITS-Tag	0,84 ± 0,26 (n= 63)	0,95 ± 0,60 (n= 39)	,005	17,317*
Fresh-Frozen-Plasma-Konzentrate pro ITS-Tag	0,46 ± 0,81 (n= 63)	2,22 ± 2,76 (n= 39)	,000	2,763***

¹ statistisches Verfahren: Chi-Quadrat-Test für nominale Werte und Mann-Whitney-U-Test für metrische Werte

²statistisches Verfahren: binär logistische Regression

Risiko bezogen auf Sepsis nicht überwunden, >1: eher Sepsis nicht überwunden, <1 eher Sepsis überwunden, =1 wie Sepsis nicht überwunden

* p≤0.05 ** p≤0,01 ***p≤0,001

1) Katecholamine innerhalb der ersten 24 Stunden auf ITS

2) Bilirubin >2 oder INR >2 oder TPZ < 50%

3) bei extrakorporalem Nierenersatzverfahren oder ab „Failure“ nach RIFLE –Score

4.4.4 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Lunge

Bei der Betrachtung bezüglich eines Organversagens der Lunge ließ sich feststellen, dass Patienten der Gruppe B mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ deutlich häufiger auf der ITS beatmet worden sind als Patienten der Gruppe A, siehe hierzu Abb. 6. Somit lag in der Gruppe B eine signifikant schlechtere Situation des Gasaustausches ohne Therapiehilfen zugrunde als in Gruppe A.

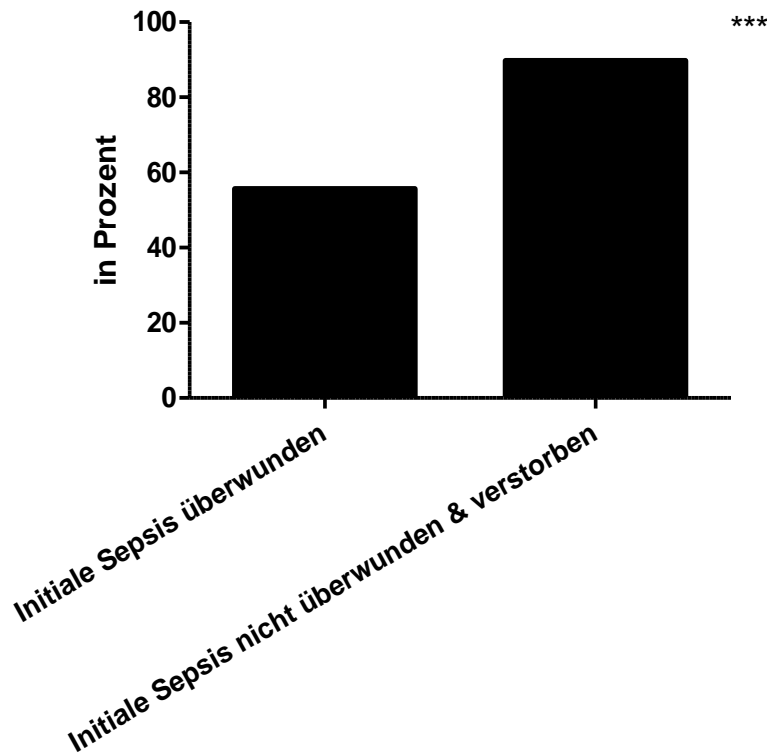


Abb. 6: Beatmung auf ITS. 55,6 % der Patienten, welche die Krise überwand, sind beatmet worden. In der Gruppe der Patienten, welche die initiale Krise nicht überwand und welche verstarb, lag die Anzahl der beatmeten Patienten bei 89,7%. *** $p < 0,001$

4.4.5 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Leber

Bei Auswertungen der Leberfunktion fällt auf, dass Patienten, welche die initiale Sepsis nicht überwand und verstarben, ein mit 66,7% signifikant häufigeres Leberversagen bei Aufnahme boten. Die Signifikanz beträgt $p = 0,019$. Das Leberversagen lässt sich zum einen mit einem erhöhten Bilirubin-Wert von $2,4 \pm 2,8$ mg/dl vs. $1,4 \pm 1,7$ mg/dl; $p = 0,023$ sowie zum anderen mit einem erhöhten maximalen INR-Wert von $2,6 \pm 1,5$ vs. $1,9 \pm 0,7$; $p = 0,005$ belegen (siehe Tabelle 2). Beide Parameter waren in der Gruppe B somit signifikant erhöht.

4.4.6 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Niere

Bei der Beurteilung der Nierenfunktion lässt sich nachweisen, dass die verstorbenen Patienten mit 79,5 % signifikant häufiger ($p = 0,006$) ein Nierenversagen während ihres ITS-Aufenthaltes erlitten, als Patienten, welche die initiale Sepsis überwand. Dies belegt auch die weitere Auswertung der Häufigkeit eines Nierenersatzverfahrens (71,8% vs. 33,3%) sowie die verschiedenen Arten der durchgeführten Dialyse. Die CVVHF wurden mit $p < 0,001$ und die Hämodialyse mit $p = 0,027$ signifikant häufiger in der Gruppe der 39 verstorbenen Patienten eingesetzt, konkrete Ausführungen hierzu siehe Tabelle 2.

4.4.7 Betrachtung spezifischer Aspekte des Kreislaufsystem

Bei Betrachtung der Kreislaufparameter fiel auf, dass es in beiden Gruppen mit $p = 0,843$ keinen signifikanten Unterschied bei der Häufigkeit einer initialen Katecholamingabe gab. Jedoch wurden in der Patientengruppe, welche die initiale Sepsis nicht überwunden hatte und verstorben ist, signifikant höhere Mengen an Noradrenalin mit $5,69 \pm 3,66$ mg/h vs. $2,93 \pm 3,15$ mg/h; $p < 0,001$ sowie mehr Flüssigkeit in den ersten 24 Stunden verabreicht ($p = 0,020$), siehe Tabelle 2. Dies geschah, obwohl zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des MAD ($56,14 \pm 14,37$ mmHg vs. $55,06 \pm 11,73$ mmHg; $p = 0,617$) in den ersten 24 Stunden auf der ITS bestand.

4.4.8 Betrachtung von Transfusionsparametern

Bei der Auswertung einzelner Transfusionsparameter fällt auf, dass signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate ($p < 0,001$), Thrombozytenkonzentrate ($p < 0,001$) sowie Fresh-Frozen- Plasma ($p < 0,001$) in der Gruppe der Patienten verabreicht wurde, welche die initiale Sepsis nicht überwunden hat und verstorben ist. Genaue Angaben bezüglich der Mengen siehe Tabelle 2. Zusätzlich fällt auf, dass in der Gruppe B ein höherer Wert bezüglich der Thrombopenie pro ITS-Tag ($0,95 \pm 0,60$ vs. $0,84 \pm 0,26$; $p = 0,005$) besteht, obwohl ihnen signifikant ($p < 0,001$) mehr Thrombozytenkonzentrate pro ITS-Tag ($0,95 \pm 0,60$ vs. $0,58 \pm 0,62$) verabreicht wurden.

4.5 Betrachtung des Krankheitsverlaufs der Gruppen „Initiale Sepsis überwunden und überlebt“ im Vergleich zu „Initiale Sepsis überwunden und verstorben“

4.5.1 Der Krankheitsverlauf der Patienten, welche die initiale Sepsis überwand

Die nachfolgende Betrachtung erfolgt auf Grundlage der Daten der 63 Patienten, welche die initiale Sepsis überwand. Sie befanden sich im Anschluss weiterhin in intensivmedizinischer Behandlung und verstarben im Verlauf doch noch auf der ITS (n = 17) oder wurden von der ITS auf andere Stationen der Klinik verlegt (n = 46). Die Gruppe der verstorbenen 17 Patienten wird im weiteren Verlauf der Arbeit als Gruppe C bezeichnet und die Gruppe der Patienten, welche verlegt wurden, als Gruppe D.

Der Überwindungstag der initialen Sepsis liegt im Median am vierten Tag auf Intensivstation (Mittelwert: $4,5 \pm 3,2$ Tage). 6,3% der Patienten (n = 4) überwand die Krise bereits am ersten Tag nach Aufnahme. Kumulierte 30,2 % (n = 19) überwand die Krise innerhalb der ersten 48 Stunden nach Übernahme auf die ITS. Insgesamt 87,3 % der Patienten (n = 55) benötigte ≤ 7 Tage, um die initiale Sepsis zu überwinden. Von den 63 Patienten verstarben insgesamt 17 Patienten nach überwandener Aufnahmekrise noch im weiteren Krankheitsverlauf auf der ITS.¹ Der Median des Versterbens liegt bei 18 Tagen, im Mittelwert bei 26,7 Tagen. Insgesamt überlebten 46 Personen in der Genesungsphase nach überwandener Krise.¹ Sie konnten im Median nach 7,5 Tagen (im Mittelwert nach 13,3 Tagen) auf andere Krankenhausstationen verlegt werden. Patienten der Gruppe D hatten im Durchschnitt mit $13,3 \pm 13,5$ Tagen versus $26,7 \pm 21,6$ Tagen in Gruppe C eine signifikant (p = 0,004) geringere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

4.5.2 Allgemeine Charakteristika der beiden Gruppen bei Aufnahme

Es lässt sich feststellen, dass es keine signifikanten Unterschiede bei der Geschlechterverteilung (p = 0,970) und dem Alter (p = 0,152) der jeweiligen Gruppe gibt. Ebenfalls gab es bei Aufnahme mit $12,7 \pm 4,0$ gegenüber $12,8 \pm 3,4$ Punkten bei Auswertung der GCS keine signifikanten Unterschiede, p = 0,871. Auch die Krankheitsschwere bei Aufnahme gemessen am APACHE II- Score (Abb. 7; $24,0 \pm 9,9$ Punkte vs. $22,3 \pm 7,8$ Punkte; p = 0,837) und dem SOFA-Score ($8,1 \pm 5,2$ vs. $7,0 \pm 4,7$ Punkte; p = 0,462) war nicht unterschiedlich. Betrachtet man jedoch den weiteren Verlauf der Krankheitsschwere beider Patientengruppen, so fällt auf, dass

ein signifikanter Unterschied bezüglich dem niedrigsten SOFA-Score vorliegt. So ist dieser mit $3,8 \pm 3,3$ Punkten vs. $6,1 \pm 3,6$ Punkten in der Gruppe der überlebenden Patienten signifikant ($p = 0,014$) geringer. Dieses Phänomen konnte bei der Auswertung des niedrigsten APACHE II-Score nicht gefunden werden ($15,9 \pm 5,6$ vs. $16,6 \pm 4,2$ Punkte; $p = 0,516$). Als weiterer sensibler Marker für die Krankheitsschwere zählt für Hämatologen die respiratorische Insuffizienz. Auch hier gab es mit $p = 0,243$ keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Atemfrequenz betrug bei Aufnahme $25,7 \pm 7,8$ vs. $27,4 \pm 7,1$ Atemzüge pro Minute.

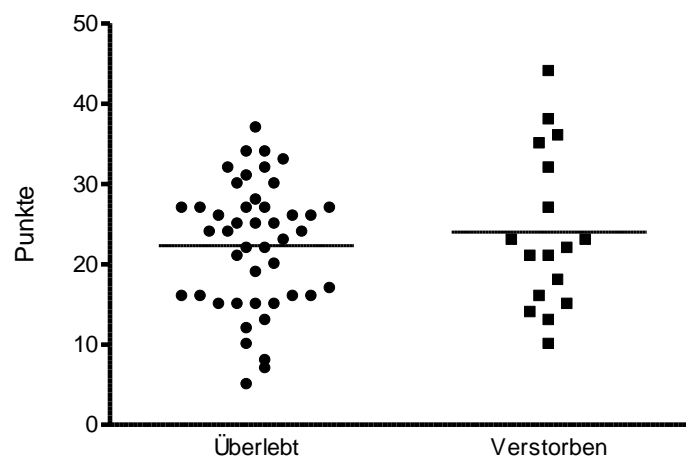


Abb. 7: Punktwerte vom APACHE II-Score bei Aufnahme.

Sämtliche Werte sind von Patienten, welche die initiale Sepsis überwunden hatten. Zusätzlich gekennzeichnet ist der Mittelwert. Signifikanz mit $p = 0,837$.

4.5.3 Der Krankheitsverlauf unter Betrachtung spezifischer Aspekte: CRP, Leukopenie und weitere laborchemische Parameter

Im Vergleich der Gruppe C und D zeigt sich, dass man das niedrigste CRP mit $8,2 \pm 6,5$ mg/dl vs. $15,6 \pm 11,4$ mg/dl in der Gruppe der überlebenden Patienten findet, $p = 0,008$. Für das höchste CRP in den ersten 10 Tagen ließ sich jedoch mit $28,9 \pm 8,8$ mg/dl gegenüber $35,3 \pm 11,5$ mg/dl kein signifikanter Unterschied ($p = 0,068$) feststellen. Bezüglich der durchschnittlichen Dauer der Leukopenie vor Aufnahme auf die ITS lässt sich bei $16,2 \pm 17,3$ Tagen vs. $9,0 \pm 15,8$

Tagen mit $p = 0,086$ kein signifikanter Unterschied finden. Ebenfalls konnte mit $p = 0,100$ kein Unterschied in Bezug auf eine anhaltende Leukopenie festgestellt werden. Diese wurde bei 52,9 % ($n = 9$) in Gruppe C und bei 30,4% ($n = 14$) in der Gruppe D gefunden.

4.5.4 Die wichtigsten Parameter aller Systeme in einer Übersicht

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die relevanten Parameter zu den Organsystemen Lunge, Leber, Niere sowie Kreislauf und die transfusionsmedizinischen Aspekte zusammengefasst worden.

Die Betrachtung einzelner Parameter erfolgt im Anschluss unter Punkt 4.5.5 bis Punkt 4.5.9.

Tab. 3: Übersicht spezifischer Parameter im Vergleich beider Gruppen, teils veröffentlicht in ¹

Parameter	„Initiale Sepsis überwunden und verstorben“ (n= 17)	„Initiale Sepsis überwunden und überlebt“ (n= 46)	Signifikanz ¹	ODDS- Ratio ²
Tracheotomie	64,7% (n= 11)	21,7% (n= 10)	,001	6,600**
Lungenversagen nach Krise 1)	94,1% (n= 16)	45,7% (n= 21)	,001	19,048**
Noradrenalin maximal in mg/h	4,68 ± 4,20 (n= 17)	1,86 ± 1,64 (n= 28)	,009	1,466*
Maximales Laktat in mg/dl	108,58 ± 66,09 (n= 17)	31,56 ± 22,29 (n= 46)	,000	1,046***
Volumengabe erste 24h auf ITS in ml	6819,4 ± 2977,1 (n= 17)	6670,7 ± 2374,9 (n= 46)	1,000	1,000
MAD erste 24h auf ITS in mmHg	56,61 ± 12,01 (n= 12)	55,98 ± 15,25 (n= 35)	,643	1,003
Leberversagen während des ITS-Aufenthaltes 2)	88,2% (n= 15)	50% (n= 23)	,006	7,500*
Bilirubin maximal in mg/dl	9,27 ± 10,32 (n= 17)	3,76 ± 4,15 (n= 46)	,009	1,129*
INR maximal	2,42 ± 1,00 (n= 17)	1,81 ± ,59 (n= 46)	,002	2,954*
ALT maximal in U/l	334,35 ± 509,19 (n= 17)	201,76 ± 387,35 (n= 46)	,026	1,001
Leberversagen nach Krise 3)	58,8% (n= 10)	37% (n= 17)	,120	2,437
Schlechteste Urinmenge in ml	640,53 ± 669,37 (n= 17)	1548,52 ± 1089,24 (n= 46)	,001	,999**
Nierenversagen 4)	82,4% (n= 14)	41,3% (n= 19)	,004	6,632**
Extracorporaler Nierenersatz	64,7% (n= 11)	21,7% (n= 10)	,001	6,600**
CVVHF	23,5% (n= 4)	4,3% (n= 2)	,021	6,769*
Erythrozytenkonzentrate pro ITS-Tag	0,70 ± 0,52 (n= 17)	0,56 ± 1,23 (n= 46)	,003	1,111
Fresh-Frozen-Plasma Konzentrate pro ITS-Tag	0,70 ± 0,55 (n= 17)	0,37 ± 0,88 (n= 46)	,000	1,567
Thrombozytenkonzentrate pro ITS-Tag	0,79 ± 0,48 (n= 17)	0,51 ± 0,65 (n= 46)	,008	2,002
Thrombopenie pro ITS-Tag	0,86 ± 0,19 (n= 17)	0,84 ± 0,28 (n= 46)	,788	1,474

¹ statistisches Verfahren: Chi-Quadrat-Test für nominale Werte und Mann-Whitney-U-Test für metrische Werte

²statistisches Verfahren: binär logistische Regression

Risiko bezogen auf Sepsis überwunden und verstorben, >1: eher verstorben, <1 eher überlebt, =1 wie bei verstorben

* p≤0,05 ** p≤0,01 ***p≤0,001

1) Lungenversagen nach überwundener Krise: 24h ab Überwindung für mindestens 3 h NIV-Beatmung oder erneute Intubation innerhalb 24h bzw. Tracheotomie auf ITS, exkludiert: reine O2-Maske, Beatmungspflichtigkeit bei reiner Vigilanzminderung

2) wenn während des Aufenthaltes Bilirubin >2 oder INR >2 oder TPZ < 50%

3) siehe Punkt 2)

4) bei extracorporalem Nierenersatzverfahren oder ab „Failure“ nach RIFLE –Score

4.5.5 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Lunge

Bei Betrachtung des Organversagens Lunge lässt sich feststellen, dass Patienten, welche die initiale Sepsis überwunden hatten und verstarben, mit 64,7% signifikant ($p = 0,001$) häufiger auf der Intensivstation tracheotomiert waren. Ebenfalls litten 94,1 % der Patienten aus Gruppe C nach der initialen Krise weiterhin an einem Lungenversagen (vs. 45,7%), $p = 0,001$. Zusätzlich war jeder der verstorbenen 17 Patienten intubiert. In der Gruppe der überlebenden Patienten hingegen waren es lediglich 39,1% ($n = 18$). Es liegt hier ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ vor.

4.5.6 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Leber

Bei Auswertung der Leberfunktionen fällt auf, dass 88,2 % der Patienten der Gruppe C vs. 50% der Gruppe D ein Leberversagen während ihres Aufenthaltes auf der ITS boten, $p = 0,006$. Das Leberversagen lässt sich signifikant mit einem erhöhten Bilirubin-Wert, einem erhöhten maximalen INR-Wert sowie einer erhöhten maximalen Alanin-Aminotransferase nachweisen, Werte hierzu siehe Tabelle 3. Bezüglich eines Leberversagens nach überwundener Krise lässt sich jedoch zwischen beiden Gruppen mit $p = 0,120$ kein signifikanter Unterschied feststellen.

4.5.7 Betrachtung spezifischer Aspekte des Systems Niere

Bei der Beurteilung der Nierenfunktion lässt sich feststellen, dass Patienten der Gruppe C mit 82,4% signifikant häufiger ($p = 0,004$) ein Nierenversagen während ihres ITS-Aufenthaltes erlitten, als Patienten der Gruppe D mit 41,3%. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen mit $p = 0,001$ gibt es auch bezüglich der schlechtesten Urinmenge ($640,5 \text{ ml} \pm 669,4 \text{ ml}$ vs. $1548,5 \text{ ml} \pm 1089,2 \text{ ml}$). In der Gruppe der verstorbenen Patienten lässt sich ebenfalls eine signifikant erhöhte Anzahl an Durchführungen von Nierenersatzverfahren nachweisen (64,7% vs. 21,7%, $p < 0,001$).

4.5.8 Betrachtung spezifischer Aspekte des Kreislaufsystems

Bei Betrachtung der Kreislaufparameter fällt auf, dass es in beiden Gruppen kein Unterschied im MAD in den ersten 24 Stunden auf der ITS gab, $p = 0,643$. Ebenfalls war die Menge der Volumengabe in diesem Zeitraum in beiden Patientengruppen fast identisch ($6819 \text{ ml} \pm 2977 \text{ ml}$ vs. $6670 \text{ ml} \pm 2374 \text{ ml}$). Jedoch wurde in der Patientengruppe, welche die initiale Sepsis überwunden hatte und verstorben ist, mit $p = 0,009$ signifikant höhere Mengen an Noradrenalin mit $4,7 \pm 4,2 \text{ mg/h}$ vs. $1,9 \pm 1,6 \text{ mg/h}$ verabreicht.

4.5.9 Betrachtung von Transfusionsparametern

Die Auswertung der Parameter des Transfusionsbedarfs zeigt, dass es bezüglich der Thrombopenie pro ITS-Tag mit $0,86 \pm 0,19$ vs. $0,84 \pm 0,28$ keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,788$) zwischen beiden Gruppen gab. Dies obwohl die Gruppe C signifikant ($p = 0,036$) mehr Thrombozytenkonzentrate während ihres Aufenthaltes bekam. Ebenfalls wurde den Patienten der Gruppe C signifikant häufiger Erythrozytenkonzentrate ($p = 0,003$) sowie Fresh- Frozen- Plasma ($p < 0,001$) infundiert, ausführlich siehe Tabelle 3.

4.6 Aspekte der Mikrobiologie in Hinblick auf die Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie

4.6.1 Überblick über die mikrobiologischen Funde

Von den 102 in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten 65 Personen identifiziert werden, bei welchen die initiale Sepsis nachweislich durch die mikrobiologische Diagnostik mit einem Erreger assoziiert war.¹ Der Nachweis erfolgte durch einen positiven Befund in mindestens einer mikrobiologischen Untersuchung. Wurden primär Erreger einer typischen Kontamination gefunden, wie z.B. Enterokokken oder Koagulase-negative Staphylokokken, so musste der Nachweis in zwei voneinander unabhängigen Untersuchungen erfolgen. Bei 37 der 102 Patienten gelang kein mikrobiologischer Nachweis eines Erregers, welcher mit der initialen Sepsis assoziiert war.¹

Am häufigsten vertreten waren die gram-negativen Bakterien mit 31 Nachweisen, gefolgt von den gram-positiven Bakterien mit einem 27-maligem Nachweis.¹ Bei weiteren 17 Patienten konnten nicht als zwingend pathogen zu bewertende, gram-positive Bakterien wie beispielsweise *Staphylococcus epidermidis* oder *Enterococcus faecalis* / *faecium* lediglich in einer Blutkultur gefunden werden. Diese Befunde werden in den weiteren Ausführungen nicht berücksichtigt, da eine Kontamination der Probe nicht ausgeschlossen werden kann.

Eine Infektion mit Pilzen konnte in den mikrobiologischen Proben von 12 Patienten nachgewiesen werden. Eine Übersicht über alle mikrobiologischen Nachweise gibt Abbildung 8.

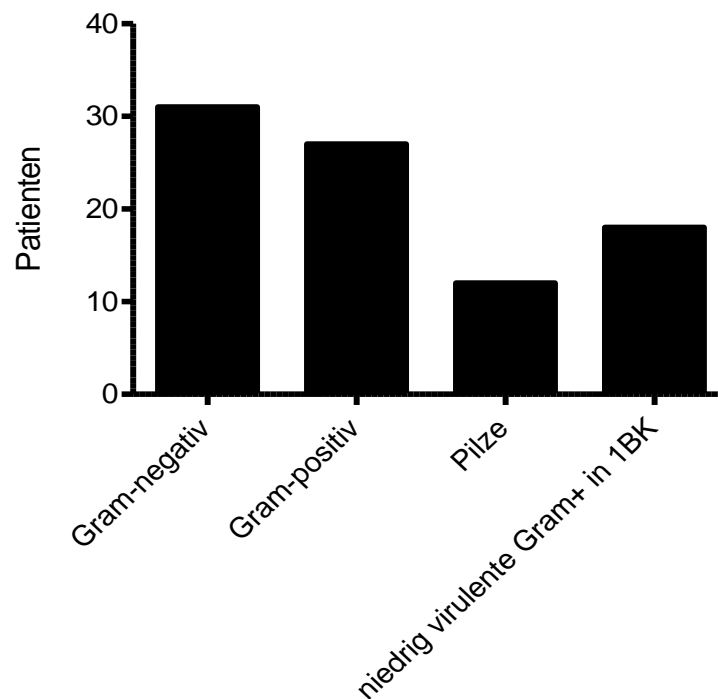


Abb. 8: Übersicht über die allgemeinen mikrobiologischen Funde, übersetzt aus¹. Am häufigsten konnten gram-negative bzw. gram-positive Erreger nachgewiesen werden. Niedrig virulente gram-positive Erreger in nur einer Blutkultur wurden in den weiteren Ausführungen nicht berücksichtigt, da eine Kontamination der Probe nicht auszuschließen war.

4.6.2 Die häufigsten Erreger und assoziierte Mortalitäten

Das am häufigsten gefundene gram-negative Bakterium war *E. coli*, Abb. 9 A.¹ Bei den gram-positiven Erregern konnten hierfür die koagulase-negativen Staphylokokken identifiziert werden, welche mindestens in 2 Blutproben nachgewiesen worden sind, Abb. 9 B.¹ Sie besitzen zusätzlich in der Gruppe mit den sechs am häufigsten vorkommenden Erregern neben *Enterococcus faecium* die höchste Mortalität. Die Mortalität von Patienten mit KNS bzw. *Enterococcus faecium* ist gegenüber Patienten mit anderen Erregern mit $p = 0,039$ signifikant erhöht, siehe Abbildung 11.¹ Der häufigste mykologische Befund waren Aspergillen und andere Fadenpilze, siehe hierzu Abbildung 10. Es ließ sich zusätzlich mit einer Signifikanz von $p = 0,009$ nachweisen, dass verstorbene Patienten eine längere Liegedauer von zentralvenösen Zugängen besaßen.¹

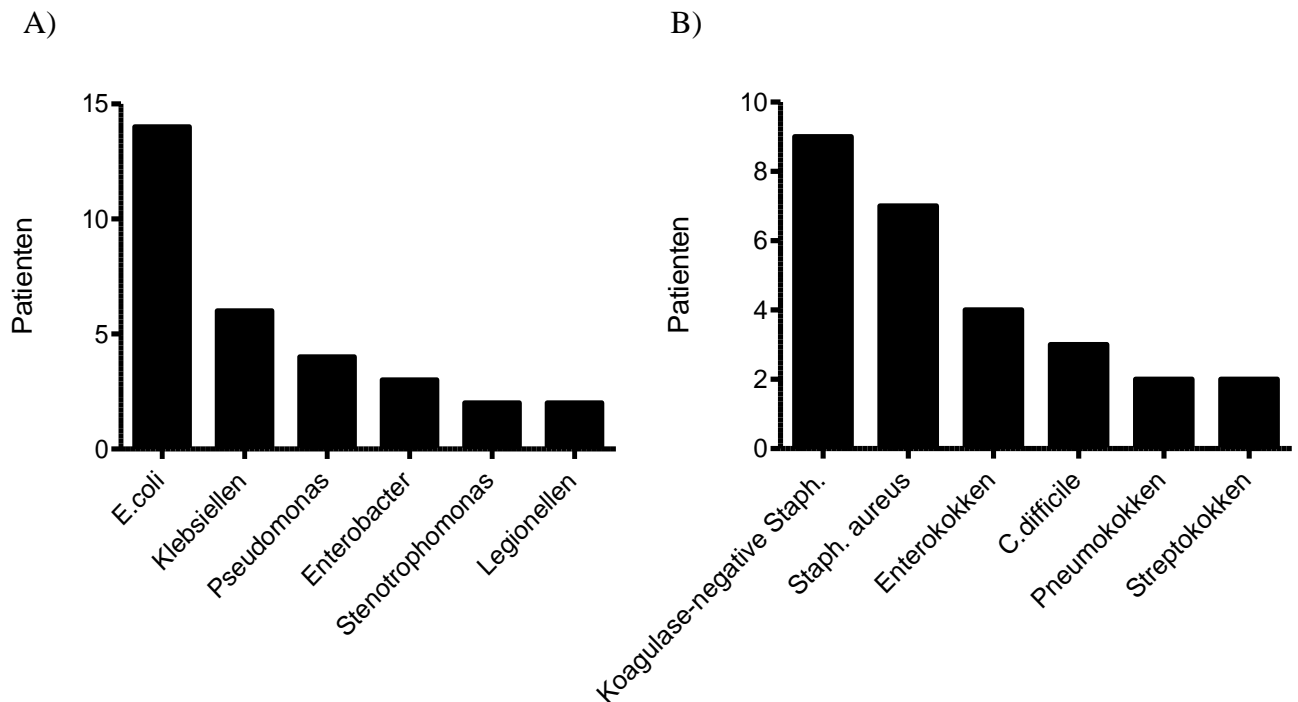


Abb. 9: Übersicht der häufigsten 6 gram-negativen (A) und gram-positiven Erreger (B), übersetzt aus¹. Am häufigsten ließen sich E. coli (n = 14) als gram-negative bzw. koagulase-negative Staphylokokken (n = 9) als gram-positive Erreger nachweisen.

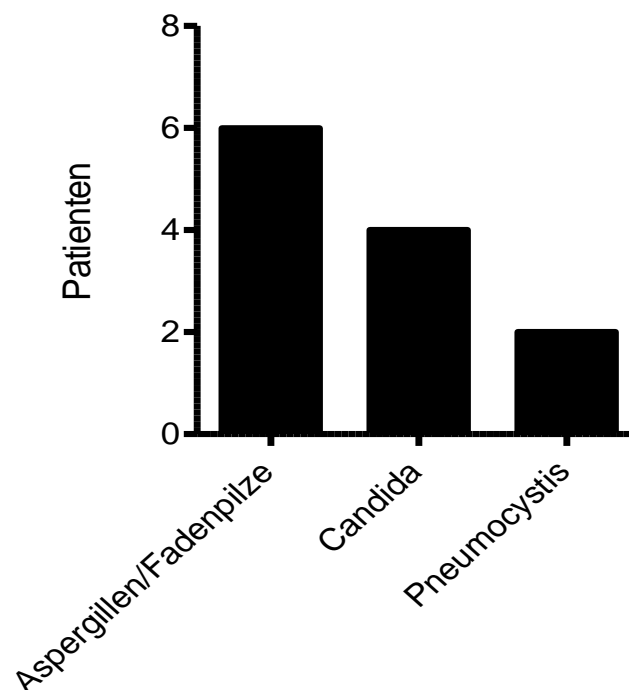


Abb. 10: Übersicht der nachgewiesenen Pilzinfektionen, übersetzt aus¹.

Am häufigsten ließen sich Aspergillen bzw. Fadenpilze identifizieren.

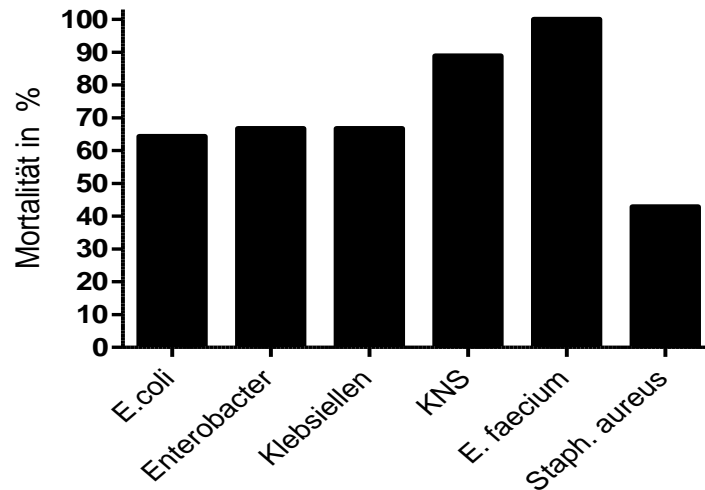


Abb. 11: Übersicht der mit bestimmten Erregern assoziierten Sterblichkeit, übersetzt aus¹.
 Insbesondere der Nachweis von E. faecium und KNS war mit einer hohen Mortalität assoziiert.

4.6.3 CMV-Diagnostik

In 39 Fällen wurden die Patienten während ihres Aufenthaltes auf der ITS auf eine aktive CMV-Replikation getestet.¹ Dabei lag 6 Mal ein positives Ergebnis mit einer akuten CMV-Erkrankung vor.¹ Alle Patienten mit aktiver CMV-Erkrankung verstarben im Verlauf auf der ITS.¹ (Abb. 12)

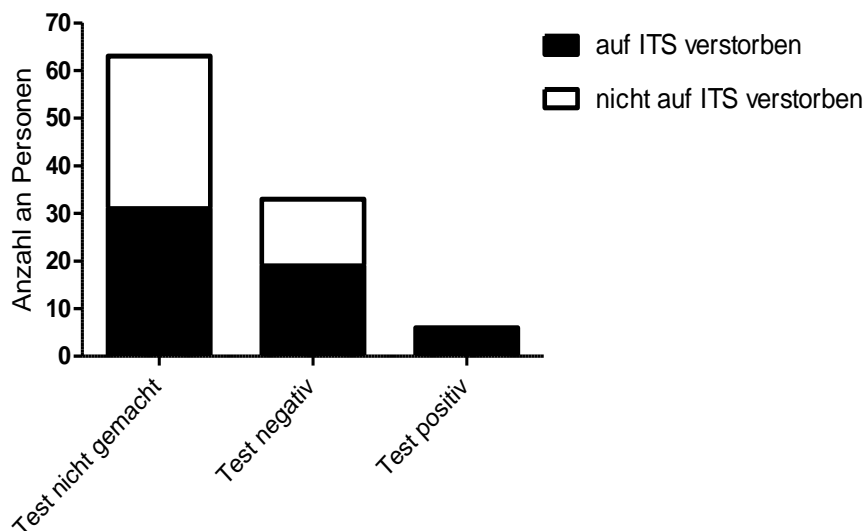


Abb. 12: CMV-Diagnostik und Mortalität auf ITS.

Alle Patienten mit einer aktiven CMV-Erkrankung verstarben während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation.

4.6.4 Interessante Aspekte der mikrobiologischen Funde

Unerwartet war, dass Patienten dieser Studie mit einem erfolgreichen Erregernachweis ($n = 65$) einen schlechteren Outcome hatten als Patienten ohne mikrobiologischen Nachweis ($n = 37$). Zum einen überwand 46,2 % der Patienten ($n = 30$) mit bekanntem Erreger die initiale Krise nicht und zum anderen verstarben aus dieser Gruppe insgesamt 66 % der Patienten ($n = 43$) während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation. Hingegen überwand von den Patienten ohne erfolgreichen Erregernachweis lediglich 24,3 % der Patienten ($n = 9$) die initiale Sepsis nicht und es verstarben aus dieser Gruppe nur 35,1 % ($n = 13$) auf der ITS. Lag der initialen Sepsis eine Infektion mit einem Pilz zugrunde, so verstarben in dieser Studie sämtliche hiervon betroffene Patienten ($n = 12$)¹. Betrachtet man die Mortalität einer Pilzinfektion während der gesamten Aufenthaltsdauer auf der ITS, so betrug sie 80,8 % bzw. 26 Patienten. Eine erhöhte Sterblichkeit konnte in der Gruppe von Patienten mit einer unzureichenden initialen antibiotischen Therapie nachgewiesen werden. Diese war als eine antibiotische Therapie definiert, welche das gefundene Erregerspektrum nicht oder nur teilweise abdeckte. Insgesamt verstarben 11 Personen aus dieser Gruppe, das entspricht einem Anteil von 81,8 %.¹ Wurde bei den Patienten eine Infektion oder Kolonisierung mit multiresistenten Erregern, wie beispielsweise MRSA oder ESBL-bildenden Bakterien nachgewiesen, war dies mit einer erhöhten Sterblichkeit von 81,8 % bzw. von 22 Personen verbunden.¹ (Abb. 13)

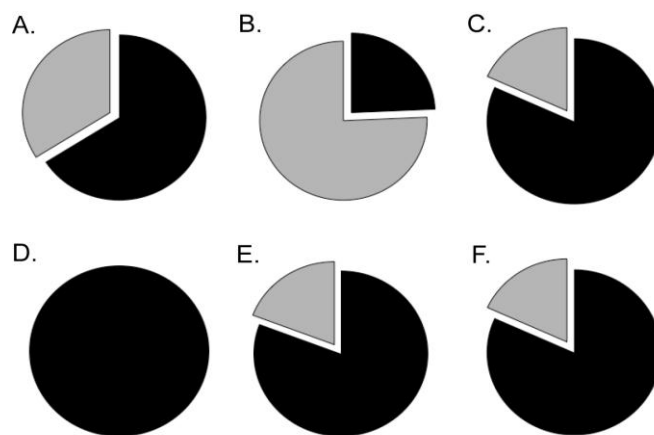


Abb. 13: Sterblichkeit in Abhängigkeit des mikrobiologischen Befundes (Verstorbene Patienten sind schwarz dargestellt, graue Kreisstücke repräsentieren den Anteil der überlebenden Patienten auf ITS.) **A.** Sterblichkeit von Patienten mit identifiziertem Erreger der initialen Sepsis (66%). **B.** Im Gegensatz dazu verstarben nur 35,1% der Patienten ohne erfolgreichen Erregernachweis an der initiale Sepsis. **C.** 81,8% aller Patienten mit unzureichender Antibiotikatherapie verstarben auf der ITS. **D.** Alle Patienten mit einem initialen Pilznachweis verstarben. **E.** 80,8% der Patienten mit einem Pilznachweis während der gesamten ITS Aufenthaltsdauer verstarben. **F.** Die Sterblichkeitsrate bei Infektion mit multiresistenten Erregern lag bei 81,8%.

5. Diskussion

Für die vorliegende Arbeit wurde eine spezielle Gruppe von Patienten der Intensivstation retrospektiv untersucht, Patienten mit einer schweren Sepsis bzw. septischem Schock und einer Neutropenie. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung galten für die Definition einer Sepsis noch die 1992 verabschiedeten Kriterien der Konsensuskonferenz des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM).² Auf diese 25 Jahre lang gültige Definition ist der Inhalt der vorliegenden Arbeit gestützt. Eine Beachtung der neuen, seit Anfang 2016 gültigen, Sepsis-3-Definition konnte aufgrund des Erhebungszeitpunktes der Daten noch nicht erfolgen.

Die Gesamtsterblichkeit für die in dieser Studie untersuchten Patienten betrug 54,9% und lag damit in der Größenordnung einer anderen aktuelleren Studie von Legrand et al aus dem Jahr 2012, in welcher eine Sterblichkeit von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie von 49,8% berichtet wurde.^{1,35} In einer Studie von Pené et al konnte mit einer Sterblichkeit von 52,7% der neutropenen Patienten auf Intensivstation ein ähnliches Ergebnis wie in der vorliegenden Arbeit gefunden werden.^{1,44} In jener Studie wurde jedoch eine Kohorte von Krebspatienten mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Diagnosen untersucht.⁴⁴ Es litten somit nicht alle der in die Studie von Pené et al eingeschlossenen Patienten zwingend an einer Sepsis. In früheren Jahrzehnten ging man von einer deutlich höheren Mortalitätsrate von Patienten mit einer Neutropenie aus.⁴⁵ Mokart et al⁴⁶ fanden hingegen in ihrer Studie eine überraschend niedrige ITS-Mortalität von 23% bei neutropenen Patienten. Ihre Ergebnisse sind vergleichbar mit den Studienergebnissen einer großen multizentrischen Studie von Vincent et al¹⁶ aus dem Jahr 2008, bei welcher jedoch die Mortalität septischer Patienten ohne Neutropenie untersucht wurde. Die Unterschiede in den jeweils gefundenen Mortalitätsraten können auf verschiedene Aspekte zurückgeführt werden, z.B. auf die Ursache, welche zur Neutropenie geführt hat oder wie schnell ein Patient die erste intensivmedizinische Behandlung erfahren hat.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Gruppe der Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie in zwei Stufen des Krankheitsverlaufs unterteilt um herauszufinden, ob und inwiefern sich die Patienten voneinander unterscheiden und welchen Einfluss bestimmte Faktoren bzw. Parameter auf die Überlebensprognose nehmen können. Bereits am initialen septischen Schock verstarb ein größerer Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Für die Patienten, welche die initiale Sepsis überwunden hatten, bedeutete dies jedoch nicht, dass sie außer Lebensgefahr

waren. Ein Teil von ihnen verstarb noch im weiteren Krankheitsverlauf auf der Intensivstation. Es erscheint somit sinnvoll, die unterschiedlichen Phasen des Krankheitsverlaufs bzw. des Aufenthalts auf der ITS zu betrachten und auszuwerten. Das Versterben an der initialen Sepsis wird vermutlich andere Gründe und Ursachen haben als das Versterben im weiteren Krankheitsverlauf, auch wenn der Aufnahmegrund einer schweren Sepsis bzw. eines septischen Schocks mit Neutropenie der gleiche war. Dies trifft vermutlich auch auf die Prognosefaktoren zu. Somit erscheint es für die exakte Bestimmung von Prognosefaktoren sinnvoller, nicht alle Patienten zusammen zu betrachten, sondern entsprechend des jeweiligen Krankheitsverlaufs.

Für das Überwinden der initialen Sepsis waren der APACHE II- und SOFA-Score hoch prädiktiv.¹ Beide Beurteilungssysteme liefern bestimmte Auskünfte über den Gesundheitszustand bzw. die Krankheitsschwere eines Patienten. Kritische Werte bei Aufnahme wie bei den Patienten dieser Studie, welche die Sepsis nicht überwandten, spiegeln somit eine verschlechterte körperliche Verfassung als Ausgangssituation wieder. Es lässt sich vermuten, dass bei einer früheren Aufnahme auf die Intensivstation günstigere Score-Werte vorgelegen hätten und somit auch eine bessere Prognose bezüglich dem Überwinden der initialen Sepsis möglich wäre. Betrachtet man die Bedeutung der Score-Systeme jedoch primär nach dem Überwinden der initialen Sepsis, so lässt sich feststellen, dass sie für die weitere Prognose keine signifikante Aussagekraft besitzen. In der vorliegenden Arbeit lässt sich somit lediglich die zu erwartende Bedeutung vom APACHE II- und SOFA-Score in der Ersteinschätzung der Aufnahmesituation erkennen. Eine Beurteilung der Prognose bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs nach Überwinden der ersten Krise ist nicht möglich. Ein anderer Einflussfaktor für die Verschlechterung der Prognose von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie ist die Persistenz erhöhter CRP-Werte. Dabei gab es zwischen den Gruppen zwar keinen signifikanten Unterschied in der maximalen Höhe der CRP-Werte, jedoch zeigten die Patienten mit einem schlechteren Outcome deutlich höher persistierende CRP-Werte und somit anhaltende Anzeichen auf eine aktive, ggf. unterschwellige, Infektion. Dies verdeutlicht auch die Wichtigkeit einer frühen und konsequenten Therapie der initialen Sepsis.

Nach dem Überwinden der initialen Sepsis war vor allem die Persistenz von Organversagen mit einem schlechten Outcome verbunden.¹ Es spielte dabei keine Rolle, ob die Atmung, die Leber-, die Nieren- oder die Kreislauffunktion betroffen war. In jedem dieser Systeme ließen sich Parameter finden, die Rückschlüsse auf die „biologische Funktionstüchtigkeit“ ermöglichten und es ließ sich abgrenzen, welche Faktoren mit einer entsprechend verschlechterten Prognose verbunden waren. Für den besseren Gesamtüberblick wurde jedes System mit seinen jeweiligen

Parametern bewusst einzeln für sich betrachtet und ausgewertet. Insbesondere bei Patienten der Intensivstation muss jedoch davon ausgegangen werden, dass sich die verschiedenen Parameter und Systeme in gewisser Art und Weise untereinander beeinflussen und in Wechselwirkung zueinander stehen bzw. dass sie auch therapeutisch gewollt beeinflusst werden. Im intensivmedizinischen Alltag wird ein einzelner der hier untersuchten Prognosefaktoren somit vermutlich nur bedingt mit entsprechender klinischer Relevanz Einfluss nehmen. Soll der exakte Stellenwert und der Einfluss von einzelnen, jeweils unabhängigen Parametern ermittelt werden, muss hierfür ein weiterführendes und gezieltes Studiendesign entwickelt werden.

Ein interessanter, jedoch unsicher zu interpretierender Aspekt ist der, dass Patienten, die die initiale Sepsis nicht überlebten, signifikant höhere Mengen an Transfusionen von Blut bzw. Blutprodukten erhielten. Es ist retrospektiv nicht möglich zu unterscheiden, ob ein erhöhter Transfusionsbedarf ein Hinweis auf eine schlechtere Prognose ist oder ob die vermehrten Transfusionen an sich den Outcome der Patienten verschlechtern.¹ Jedoch sind eine transfusionsbedingte Schädigung der Lunge oder transfusionsassoziierte systemische Inflamationsprozesse im klinischen Alltag nicht unbekannt und in Studien wird ein positiver Benefit bei einem restriktiven Umgang mit Transfusionen für verschiedene Gruppen von Patienten auf der ITS beschrieben.^{47,48}

In der Studie fiel auf, dass besonders zwei spezielle Gruppen von neutropenen Patienten eine schlechte Prognose hatten. Dies waren zum einen Patienten nach einer Stammzelltransplantation und zum anderen Patienten mit einer Pilzinfektion bei Aufnahme.¹ Alle hiervon betroffenen Patienten verstarben während ihres Aufenthaltes auf der ITS.¹ Diese Beobachtung stimmt mit anderen, früheren Arbeiten überein, in welchen von einer sehr schlechten Prognose bei Patienten nach einer Stammzelltransplantation bzw. bei neutropenen Patienten mit einer Pilzinfektion auf der Intensivstation berichtet wurde.^{28,49}

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die virologische Diagnostik auf der Intensivstation in Hinblick auf das Zytomegalievirus. Es ließ sich hier ebenfalls feststellen, dass alle Patienten mit einer aktiven CMV-Infektion während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation verstorben sind.¹ Dabei muss jedoch hinterfragt werden, welche Rolle der Erreger an sich für die Prognose spielt. Eine schwere Sepsis mit ihren Auswirkungen auf den Organismus könnte beispielsweise ermöglichen, dass eine zurückliegende CMV-Infektion nun reaktiviert wird und sich die Erreger wieder nachweisen lassen, ähnlich wie bei einem erneuten Auftreten einer VZV-Infektion bei Immunsuppression. Es kann jedoch auch sein, dass das CMV-Virus durch seine eigene Virulenz

bzw. seine immunmodulatorischen Eigenschaften an sich die Prognose eines betroffenen Patienten verschlechtert. Es werden kontrollierte und weiterführende Studien benötigt um zu untersuchen, ob eine zielgerichtete Behandlung bzw. konsequente Prophylaxe einer CMV-Infektion die Prognose der betroffenen Patienten verbessern könnte. Dies sollte besonders mit dem Hintergrund empfohlen werden, dass es bereits heute effektive Medikamente und erfolgreiche Therapiemöglichkeiten bei einer CMV-Infektion gibt. Grundlegend ist zumindest festzuhalten, dass bei allen Patienten mit einer schweren Sepsis und einer Neutropenie wenigstens eine virologische Diagnostik mit dem Ziel eines CMV-Nachweises durchgeführt werden sollte und dass die Ergebnisse der Untersuchung ernst genommen werden und bei der weiteren Behandlung Berücksichtigung finden.

Bei der Betrachtung der mikrobiologischen Ergebnisse fiel unerwartet auf, dass Patienten mit einem positiven Erregernachweis eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate gegenüber Patienten ohne erfolgreichen Erregernachweis zeigen.¹ Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass Patienten mit einer negativen mikrobiologischen Diagnostik an einem systemisch inflammatorischen Response-Syndrom mit nicht infektiöser Ursache leiden.¹ Dieses wiederum kann auf Grund seiner anderen Krankheitsätiologie zu einer besseren Prognose in Bezug auf die Sterblichkeit führen. Weiterhin ist anzunehmen, dass es bei Zunahme der Krankheitsschwere in Bezug zur Sepsis auch wahrscheinlicher wird, den verantwortlichen bzw. auslösenden Erreger mikrobiologisch nachzuweisen, da mit einer zunehmenden bzw. erhöhten Erregerlast zu rechnen ist. Negative Blutkulturen nach Aufnahme auf die ITS können möglicherweise ihre Ursache darin finden, dass die in den meisten Fällen bereits auf peripheren Stationen angefangene antibiotische Behandlung vor bzw. die medikamentöse Therapie ab dem Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation erfolgreich und erregerspezifisch waren. Somit konnte sich nie eine ausreichend große Erregeranzahl in der Blutbahn entwickeln, um den einzelnen Erreger nachzuweisen. Wie es ebenfalls in anderen Studien beschrieben wurde und es auch zu erwarten ist, hatten Patienten dieser Studie mit einer inadäquaten antibiotischen Therapie eine signifikant höhere Mortalitätsrate im Vergleich zu Patienten mit einer suffizienteren Therapie.⁵⁰⁻⁵²

Bei Betrachtung der häufiger vorkommenden Erreger aus der Spezies der Enterokokken sowie der koagulase-negativen Streptokokken konnte eine zunehmende Schwere der systemischen Infektion festgestellt werden. Dies äußerte sich zum einen in signifikant höheren Werten des C-reaktiven Proteins und zum anderen in einer erhöhten Sterblichkeit der von diesen Erregern betroffenen Patienten auf der Intensivstation.¹ Eine erregergerechte Antibiotikatherapie, welche KNS und Enterokokken erfasst bzw. eine antibiotische Therapie mit einem Glykopeptid wird

jedoch nur bei einer Katheter-assoziierten Infektion oder in Fällen einer schweren Hypotension bei septischem Schock empfohlen.⁴⁷ Betrachtet man unter diesem Aspekt ebenfalls die jüngst gültigen Empfehlungen zur Antibiotikatherapie ab Diagnosestellung einer schweren Sepsis mit Neutropenie, so fällt auf, dass lediglich eine antibiotische Behandlung zur Therapie von *Pseudomonas aeruginosa* mit einer oder nach Auffassung anderer Autoren sogar mit einer doppelten Antibiotikatherapie erfolgen sollte. In der vorliegenden Studie konnte jedoch nur eine Minderheit von 4 Patienten mit diesem Erreger identifiziert werden. Auf Grundlage der in dieser Arbeit gefundenen Daten scheint es somit durchaus gerechtfertigt zu sein, eine Empfehlung zum frühzeitigen Einsatz von Glykopeptiden oder anderen Antibiotika mit Wirksamkeit gegen Enterokokken sowie KNS auszusprechen.¹ Diese antibiotische Therapie dürfte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der zu erwartenden erregergerechten Behandlung von septischen Patienten mit einer Neutropenie entsprechen als eine einzelne bzw. sogar doppelte antibiotische Behandlung ausschließlich gegen *Pseudomonas*. Die meisten der in der mikrobiologischen Diagnostik gefundenen Erreger sind Bestandteil der natürlichen Haut- und Darmflora des Menschen.¹ Aus diesem Grund scheint die Verschleppung jener Keime eine nicht unwichtige Rolle für die Pathogenese der Sepsis zu spielen. Dies kann beispielsweise durch eine medizinische Therapiehilfe im Sinne einer Katheter-assoziierten Infektion passieren oder wenn Erreger die Magen-Darm-Schleimhaut durchwandern, wie z.B. bei einer Mukositis. Es ließ sich feststellen, dass Patienten, welche an der initialen Sepsis verstorben sind, eine signifikant längere Liegedauer eines zentralen Venenkatheters (ZVK) aufwiesen.¹ Diese Beobachtung entspricht dem Ergebnis einer vorherigen Studie, in welcher die Entfernung von zentralen Venenkathetern mit einem besseren Outcome assoziiert war.³⁵ Es erscheint somit dringend notwendig, bei dem geringsten Verdacht auf eine katheterassoziierte Sepsis den ursächlichen zentralen Zugang zu entfernen bzw. bei weiter bestehendem Bedarf eines zentralen Zugangs diesen zumindest zu wechseln. Von dieser Strategie sollte generell nicht abgewichen werden, um den möglichen Ausgangspunkt der Sepsis zu entfernen, eine weitere septische Streuung zu verhindern und einer anhaltenden Translokation von Erregern vorzubeugen.

Die wichtigste Einschränkung dieser Studie ist der ihr zugrunde liegende retrospektive Charakter.¹ Ebenfalls ist zu bedenken, dass es sich um eine monozentrische Studie handelt, bei welcher eine gewisse Verzerrung letztlich nicht auszuschließen ist. Aus diesem Grund ist es lediglich möglich, Hypothesen für weitere, möglichst prospektiv angelegte Studien zu generieren, um die Prognose und Therapie von Patienten mit schwerer Sepsis und Neutropenie auf der Intensivstation zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

1. Kruse JM, Jennings T, Rademacher S, Arnold R, Schmitt CA, Jörres A, Enghard P, Oppert M. Neutropenic Sepsis in the ICU: Outcome Predictors in a Two-Phase Model and Microbiology Findings. *Critical care research and practice* 2016;2016:8137850.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
3. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Gründling M, John S, Kern W, Kreymann G, Krüger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stüber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S-2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI). *Anaesthesist* 2010;59:347-370.
4. Hagel S, Brunkhorst F. Sepsis. *Intensivmed* 2011;48:57-73.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine* 2003;31:1250-1256.
6. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama* 2016;315:788-800.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:801-810.
8. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:762-774.
9. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:775-787.

10. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005;365:63-78.
11. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K. Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus. *Dtsch Arztebl International* 2016;113:159-166.
12. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive care medicine* 2016;42:1980-1989.
13. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama* 1995;273:117-123.
14. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Critical care medicine* 1997;25:1789-1795.
15. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *Jama* 1995;274:639-644.
16. Vincent JL. EPIC II: sepsis around the world. *Minerva anesthesiologica* 2008;74:293-296.
17. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 2007;33:606-618.
18. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine* 2003;348:1546-1554.
19. Gramm HJ, Hannemann L, Reinhart K, Lode H. Sepsis: ein Begriff im Wandel – Möglichkeiten und Grenzen der Diagnose anhand klinischer Kriterien. *Dtsch med Wochenschr* 1995;120:498-502.
20. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, Dal Pizzol F, Mello PV, Bozza FA, Silva UV, Torelly AP, Knibel MF, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Castro A, Ferreira BS, Réa-Neto A, Olmedo PB, Salluh JI. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Critical care medicine* 2010;38:9-15.
21. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive care medicine* 2005;31:1336-1344.

22. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009;13:6.
23. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: causes and consequences. *Semin Hematol* 2002;39:75-81.
24. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:1471-2407.
25. Blot F, Guiguet M, Nitenberg G, Leclercq B, Gachot B, Escudier B. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997;33:1031-1037.
26. Darmon M, Azoulay E, Alberti C, Fieux F, Moreau D, Gall JR, Schlemmer B. Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intensive care medicine* 2002;28:1775-1780.
27. Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Critical care medicine* 2003;31:104-112.
28. Maschmeyer G, Bertschat FL, Moesta KT, Häusler E, Held TK, Nolte M, Osterziel KJ, Papstein V, Peters M, Reich G, Schmutzler M, Sezer O, Stula M, Wauer H, Wörtz T, Wischnewsky M, Hohenberger P. Outcome analysis of 189 consecutive cancer patients referred to the intensive care unit as emergencies during a 2-year period. *Eur J Cancer* 2003;39:783-792.
29. Vallot F, Paesmans M, Berghmans T, Sculier JP. Leucopenia is an independent predictor in cancer patients requiring invasive mechanical ventilation: a prognostic factor analysis in a series of 168 patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2003;11:236-241.
30. Soares M, Salluh JJ, Torres VB, Leal JV, Spector N. Short- and long-term outcomes of critically ill patients with cancer and prolonged ICU length of stay. *Chest* 2008;134:520-526.
31. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1957-1961.
32. Staudinger T, Stoiser B, Müllner M, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, Burgmann H, Wilfing A, Kofler J, Thalhammer F, Frass M. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Critical care medicine* 2000;28:1322-1328.
33. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, Chevret S, Le Gall JR, Brochard L, Schlemmer B. Improved survival in cancer patients requiring mechanical

ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Critical care medicine* 2001;29:519-525.

34. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, Cottu P, Levy V, Le Gall JR, Schlemmer B. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive care medicine* 2000;26:1817-1823.
35. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, Lemiale V, Seguin A, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Critical care medicine* 2012;40:43-49.
36. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, Vincent F, Nyunga M, Bruneel F, Laisne LM, Rabbat A, Lebert C, Perez P, Chaize M, Renault A, Meert AP, Benoit D, Hamidfar R, Jourdain M, Darmon M, Schlemmer B, Chevret S, Lemiale V. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31:2810-2818.
37. McGrath S, Chatterjee F, Whiteley C, Ostermann M. ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2010;103:397-403.
38. Larché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, Darmon M, Le Gall JR, Schlemmer B. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive care medicine* 2003;29:1688-1695.
39. Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, Poderoso JJ. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 2004;12:833-839.
40. Souza-Dantas VC, Salluh JJ, Soares M. Impact of neutropenia on the outcomes of critically ill patients with cancer: a matched case-control study. *Ann Oncol* 2011;22:2094-2100.
41. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
42. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine* 2013;41:580-637.
43. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA,

- Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008;46:1813-1821.
44. Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marqué S, Charpentier J, Angus DC, Cariou A, Chiche JD, Mira JP. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2008;36:690-696.
 45. Johnson MH, Gordon PW, Fitzgerald FT. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score. *Critical care medicine* 1986;14:693-697.
 46. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Berger P, Duran S, Faucher M, Blache JL, Saillard C, Vey N, Leone M. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive care medicine* 2014;40:41-49.
 47. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, Cuschieri J, Maier RV, Billiar TR, Peitzman AB; Inflammation and Host Response to Injury Investigators. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *The Journal of trauma* 2009;67:221-227; discussion 228-230.
 48. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *The New England journal of medicine* 2013;368:11-21.
 49. Bach PB, Schrag D, Nierman DM, Horak D, White P Jr, Young JW, Groeger JS. Identification of poor prognostic features among patients requiring mechanical ventilation after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001;98:3234-3240.
 50. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine* 2006;34:1589-1596.
 51. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive care medicine* 1996;22:387-394.
 52. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, Jimenez J, de la Torre MV, Sirvent JM, Almirall J, Doblas A, Badía JR, García F, Mendia A, Jordá R,

Bobillo F, Vallés J, Broch MJ, Carrasco N, Herranz MA, Rello J; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;41:1709-1716.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Jennings, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Neutropene Sepsis auf der Intensivstation: Prognosefaktoren basierend auf einem 2-Phasen-Modell und anhand mikrobiologischer Aspekte“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an der Publikation zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum:

Unterschrift:

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen:

Thomas Jennings hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Kruse JM, Jennings T, Rademacher S, Arnold R, Schmitt CA, Jörres A, Enghard P, Oppert M. Neutropenic Sepsis in the ICU: Outcome Predictors in a Two-Phase Model and Microbiology Findings. Critical care research and practice 2016;2016:8137850.

Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung und Mitarbeit am Studiendesign
- Literaturrecherche und -auswertung
- Datensammlung mit qualitativer und quantitativer Auswertung sowie Analyse
- Erstellung von Tabellen und Grafiken
- inhaltliche Ausarbeitung und Gestaltung
- Mitarbeit am Manuskript

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Im Rahmen dieser Arbeit entstandene Publikation:

Kruse JM, Jennings T, Rademacher S, Arnold R, Schmitt CA, Jörres A, Enghard P, Oppert M. Neutropenic Sepsis in the ICU: Outcome Predictors in a Two-Phase Model and Microbiology Findings. Critical care research and practice 2016;2016:8137850.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Michael Oppert für das Überlassen dieses Themas und die ausgezeichnete Betreuung während der Fertigstellung der Promotionsschrift herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Philipp Enghard für die hervorragende Betreuung des ganzen Projektes, für ein stets offenes Ohr bei Fragen oder Problemen, für die Hilfe bei der Ausarbeitung sowie Interpretation der Ergebnisse, für die kritische und hilfreiche Durchsicht der Arbeit sowie für die Ideen und Anregungen, welche diese Dissertation vorangebracht haben. Danke auch für die fortwährend große Zuverlässigkeit und konstruktive Zusammenarbeit.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Dr. Jan Kruse bedanken, welcher mir in allen Belangen und bei allen Fragen sowie mit wertvollen Tipps immer zur Seite stand.

Zu guter Letzt möchte ich noch meiner Familie und allen Freunden danken, die stets an meiner Seite sind. Danke für die bedingungslose Unterstützung und den Rückhalt während meines bisherigen Lebensweges, besonders in den schwierigen Zeiten waren sie immer für mich da.